

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fingolimod Accord 0.5 mg kapsuli iebsa

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha fingolimod hydrochloride ekwivalenti għal 0.5 mg fingolimod.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Kapsula tal-ġelatina iebes lewn isfar jgħajjat opak/abjad opak ta' daqs "3" pprintjata b'"FO 0.5 mg" fuq l-għatu b'linka sewda, li fiha trab abjad għal abjad jagħti fl-isfar.

Kull kapsula għandha tul ta' madwar 15.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Fingolimod Accord huwa indikat bħala terapija waħda li timmodifika l-marda fi sklerozi multipla attiva ħafna b'rikaduti u tnaqqis fil-qawwa għall-gruppi li ġejjin ta' pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi minn 10 snin 'il fuq:

- Pazjenti li għandhom marda mill-aktar attiva minkejja li qed jingħataw mill-inqas terapija waħda sħiħa u xierqa li timmodifika l-marda (dwar eċċezzjonijiet u informazzjoni dwar il-perjodi ta' waqfien mill-kura ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.1).
- jew
- Pazjenti bi sklerozi multipla severa li tirkada u tbatti u li qed tiżviluppa malajr definiti b'żewġ episodji jew aktar ta' rkadur li jikkawżaw diżabilità f'sena, u b'leżjoni waħda jew aktar li tidher aħjar b'Gadolinium f'MRI tal-moħħ jew bi żjieda sinifikanti fil-kwantità ta' leżjonijiet T2 meta mqabbel ma' MRI reċenti ta' qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tabib li għandu esperjenza fl-isklerozi multipla.

Pożoloġija

Fl-adulti, id-doża rrakkomandata ta' Fingolimod Accord hi ta' kapsula waħda ta' 0.5 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum.

F'pazjenti pedjatriċi (minn 10 snin 'il fuq), id-doża rrakkomandata tiddependi fuq il-piż tal-persuna:

- Pazjenti pedjatriċi b'piż ta' ≤ 40 kg: kapsula waħda ta' 0.25 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum.
- Pazjenti pedjatriċi b'piż ta' > 40 kg: kapsula waħda ta' 0.5 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum.

Pazjenti pedjatriċi li jibdeu b'kapsuli ta' 0.25 mg u eventwalment jilhqqu piż stabbli li jaqbeż 1-40 kg għandhom jaqilbu għall-kapsuli ta' 0.5 mg.

Meta dak li jkun jaqleb minn doża ta' 0.25 mg għal waħda ta' 0.5 mg kuljum, huwa rrakkomandat li jsir l-istess monitoraġġ bħal meta tingħata l-ewwel doża fit-tnedija tat-trattament.

Fingolimod Accord ma jiġix fil-qawwa ta' 0.25 mg. Għal dan id-dożaġġ, għandhom jintużaw prodotti mediċinali oħra li fihom fingolimod li huma disponibbli fis-suq.

Hu rakkomandat li jsir monitoraġġ bħal meta tingħata l-ewwel doża fit-tnedija tat-trattament kull meta t-trattament jitwaqqaf għal:

- gurnata jew aktar matul l-ewwel ġimagħtejn ta' trattament.
- aktar minn 7t ijiem matul it-tielet u r-raba' ġimgħa ta' trattament.
- aktar minn ġimagħtejn wara xahar ta' trattament.
-

Jekk it-trattament twaqqaf għal perjodu iqsar minn kif jidher hawn fuq, it-trattament għandu jitkompla bid-doża li jkun imiss kif ippjanat (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Fingolimod Accord għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti minn 65 sena 'l fuq minħabba li mhemmx dejta biżżejjed dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Fingolimod ma kienx studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi waqt l-istudji piviali marbutin ma' sklerozi multipla. Skont studji kliniċi farmakoloġiċi, mhumiex meħtieġa aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn ħafif għal gravi.

Indeboliment tal-fwied

Fingolimod Accord m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh) (ara sezzjoni 4.3). Minkejja li mhumiex meħtieġa aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied, wiehed għandu joqghod attent meta jibda jagħti din il-kura lil dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' fingolimod fit-tfal taħt l-10 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Tezisti *data* mill-aktar limitata fit-tfal ta' bejn 10 snin u 12-il sena (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali hu biss għal użu orali.

Fingolimod Accord jista' jittiehed mal-ikel jew le (ara sezzjoni 5.2).

Il-kapsuli għandhom dejjem jinbelgħu sħaħ, mingħajr ma jinfethu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sindromu tal-immunodeficijenza.
- Pazjenti li għandhom riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi, fosthom pazjenti immunokompromessi (fosthom dawk li bħalissa qed jirċievu terapiji immunosuppressivi jew dawk immunokompromessi minħabba terapija mgħoddija).
- Infezzjonijiet attivi qawwija, infezzjonijiet kroniċi attivi (epatite, tuberkolozi).
- Tumuri malinni attivi.
- Indeboliment qawwi tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).
- Pazjenti li fl-aħħar 6 xhur kellhom infart mijokardjaku (MI), angina pectoris, puplesija/attakk iskemiku tranżitorju (TIA), insuffiċjenza tal-qalb dekompensata (li teħtieġ trattament fl-isptar),

- jew insuffiċjenza tal-qalb fi klassi III/IV skont in-New York Heart Association (NYHA) (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'arritmija tal-qalb gravi li jeħtieġu trattament għal kontra l-arritmija bi prodotti mediċinali għal kontra l-arritimija ta' klassi Ia jew klassi III (ara sezzjoni 4.4).
 - Pazjenti b'imblokk atrioventrikulari (AV) b'Mobitz tip II tat-tieni grad jew imblokk AV tat-tielet grad, jew li għandhom is-sindrome tas-sinus marid, jekk ma jilbsux pacemaker (ara sezzjoni 4.4).
 - Pazjenti b'intervall tal-QTc fil-linja bażi ta' ≥ 500 msek (ara sezzjoni 4.4).
 - Matul it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Bradirritmija

It-tnedija tal-kura twassal għal tnaqqis tranżitorju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u tista' twassal ukoll għal dewmien fit-trażmissjoni atrioventrikulari, inkluż il-possibbiltà li jkun hemm rapporti iżolati ta' imblokk AV tranżitorju li jgħaddi waħdu għal kollox (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Wara l-ewwel doża, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb jibda fi żmien siegħa, u jilhaq il-quċċata tiegħu fi żmien 6 sigħat. Dan l-effett ta' wara d-doża jippersisti matul il-jiem ta' wara, minkejja normalment anqas mifruż, u normalment ibatti matul il-ġimgħat ta' wara. Jekk titkompla l-mediċina, ir-rata medja tat-taħbit tal-qalb terġa' lura lejn il-linja bażi fi żmien xahar. Madanakollu pazjenti individwali jafu ma jmorrux lura għar-rata tat-taħbit tal-qalb fil-linja bażi sal-aħħar tal-ewwel xahar. L-anormalitajiet fit-trażmissjoni kienu normalment tranżitorji u asintomatiċi. Normalment ma kenux jeħtieġu kura u għaddew matul l-ewwel 24 siegħa ta' kura. Jekk hemm bżonn, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb minhabba fingolimod jista' jitreġġa' lura permezz tad-dożijiet parentali b'atropine jew isoprenaline.

Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom ECG u titkejjel il-pessjoni tad-demem qabel l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord u 6 sigħat wara. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorati għal perjodu ta' 6 sigħat għal sinjali u għal sintomi ta' bradikardja billi jitkejlu r-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pessjoni tad-demem kull siegħa. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ kontinwu bl-ECG (f'hin reali) matul dan il-perjodu ta' 6 sigħat.

L-istess prekawzjonijiet huma rrakkomandati bħal meta tingħata l-ewwel doża f'każ ta' pazjenti li jaqilbu minn doża ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum.

Jekk wara d-doża jseħħu sintomi relatati ma' bradiritmija, għandha tinbeda ġestjoni klinika xierqa u l-monitoraġġ għandu jitkompla sakemm is-sintomi kollha jkun għebu. Jekk xi pazjent ikollu bżonn intervent farmakologiku matul il-monitoraġġ tal-ewwel doża, wieħed għandu jagħmel osservazzjoni matul il-lejl f'ċentru mediku u għandu jerġa' jitwettaq il-monitoraġġ tal-ewwel doża wara t-tieni doża ta' Fingolimod Accord.

Jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb fis-6 siegħa hi l-aktar waħda baxxa minn mindu nġhatat l-ewwel doża (li jissuġġerixxi li l-effett farmakodinamiku massimu fuq il-qalb jaf għadu mhux qed jidher), il-monitoraġġ għandu jkun estiż b'mill-inqas sagħtejn u sakemm ir-rata tat-taħbit tal-qalb terġa' togħla. Barra minn hekk, jekk wara 6 sigħat, ir-rata tat-taħbit tal-qalb fl-adulti hi <45 bpm, <55 bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq, jew <60 bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin sa taħt it-12-il sena, jew l-ECG juri li kien hemm episodju ġdid ta' mblokk AV tat-tieni livell jew oġġla jew intervall tal-QTc ≥ 500 msek, għandu jkun hemm estensjoni tal-monitoraġġ (għall-inqas monitoraġġ għal matul il-lejl), u sakemm dawn iċ-ċirkostanzi ma jissolvewx. Jekk ikun hemm fi kwalunkwe moment ta' imblokk AV tat-tielet livell għandu wkoll iwassal għal estensjoni tal-monitoraġġ (għall-inqas monitoraġġ għal matul il-lejl).

L-effetti fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb u l-konduzzjoni atrioventrikulari hekk kif terġa' tinbeda l-kura b'fingolimod jiddependu fuq kemm idum il-waqfien u ż-żmien minn mindu jkun inbeda t-trattament.

Hu rrakkomandat li jkun hemm l-istess monitoraġġ li kien hemm meta tingħata l-ewwel doża bħalma kien hemm mat-tnedija tat-trattament meta t-trattament ikun twaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Kienu rrappurtati każijiet rari hafna ta' inverżjoni tal-mewġa T f'pazjenti adulti ttrattati b'fingolimod. F'każ ta' inverżjoni tal-mewġa T, it-tabib li jippreskrivi l-medicina għandu jara li m'hemmx sinjali jew sintomi ta' iskemija mijokardjali assoċjata. Jekk hemm suspett ta' iskemija mijokardjali, hu rrakkomandat li wieħed ifittex il-parir ta' kardjologu.

Minhabba r-riskju ta' disturbi ritmiċi serji jew bradikardija sinifikanti, Fingolimod Accord m'għandux jintuza f'pazjenti b'imblokk sinoatrijali tal-qalb storja ta' bradikardija sintomatika, sinkope rikorrenti jew arrest kardijaku, jew f'pazjenti bi prolungament qawwi tal-QT (QTc>470 msek [nisa adulti], QTc ta' >460 msek [nisa pedjatriċi] jew >450 msek [irġiel adulti u pedjatriċi]), pressjoni għolja mhux ikkontrollata jew b'apnea tal-irqad gravi, f'it jittolleraw bradikardija qawwija (ara wkoll sezzjoni 4.3). F'dawn il-pazjenti, it-trattament b'Fingolimod Accord għandu jitqies biss jekk il-benefiċċji mbassra jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm u wieħed ikun talab parir minn kardjologu qabel ma jibda t-trattament sabiex ikun iddeterminat l-aħjar tip ta' monitoraġġ. Għall-inqas huwa rrakkomandat estensjoni tal-monitoraġġ għal matul il-lejl qabel ma jinbeda t-trattament (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Fingolimod ma ġiex studjat f'pazjenti b'aritmija li jeħtieġu kura bi prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-Klassi Ia (eż. quinidine, disopyramide) jew tal-klassi III (eż. amiodarone, sotalol). Prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-klassi Ia u l-klassi III kienu assoċjati ma' każijiet ta' *torsades de pointes* f'pazjenti bi bradikardija (ara sezzjoni 4.3).

L-esperjenza b'fingolimod hi limitata f'pazjenti li fl-istess ħin jirċievu terapija b'imblukkaturi beta, b'imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb (bħalma huma verapamil jew diltiazem), jew sustanzi oħrajn li jistgħu jnaqqsu t-taħbit tar-rata tal-qalb (eż. ivabradine, digoxin, aġenti antikolinesteratiċi jew pilocarpine). Minhabba li t-tnedija tat-trattament b'fingolimod hu assoċjat ukoll ma' tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb (ara wkoll sezzjoni 4.8, Bradiaritmija), l-użu flimkien ta' dawn is-sustanzi waqt it-tnedija tat-trattament jista' jintrabat ma' bradikardija qawwija u imblokk tal-qalb. Minhabba l-effett potenzjali addittiv fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb, it-trattament b'Fingolimod Accord m'għandux jinbeda f'pazjenti li qed jieħdu fl-istess ħin kura b'dawn is-sustanzi (ara wkoll sezzjoni 4.5). F'pazjenti bħal dawn, trattament b'Fingolimod Accord għandu jitqies biss jekk il-benefiċċji mbassra jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm. Jekk jitqies it-trattament b'Fingolimod Accord, wieħed għandu jfittex parir minn kardjologu rigward il-bidla għal prodotti mediċinali li ma jbaxxux ir-rata tat-taħbit tal-qalb qabel it-tnedija tat-trattament. Jekk it-trattament li jbaxxi r-rata tat-taħbit tal-qalb ma jistax jitwaqqaf, wieħed għandu jfittex parir mingħand kardjologu sabiex jiddetermina l-monitoraġġ tal-ewwel doża, għall-inqas huwa rrakkomandat estensjoni tal-monitoraġġ matul il-lejl (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Intervall tal-QT

Fi studju profond dwar l-intervall tal-QT b'doži ta' 1.25 jew 2.5 mg fingolimod fi stat stabbli, meta kien għad hemm effett kronotropiku negattiv b'fingolimod, il-kura b'fingolimod wasslet għal titwil tal-QTcI, bl-ogħla limitu tad-90% tas-CI ≤ 13.0 ms. M'hemmx relazzjoni bejn id-doża jew l-espożizzjoni u r-reazzjoni ta' fingolimod u t-titwil tal-QTcI. M'hemmx sinjal konsistenti ta' żieda fl-inċidenza tal-*outliers* tal-QTcI, la b'mod assolut u lanqas bħala bidla mil-linja bażi, assoċjata mal-kura b'fingolimod.

Ir-relevanza klinika ta' dawn ir-riżultati mhijiex magħrufa. Fl-istudji tal-isklerożi multipla, effetti klinikament relevanti dwar it-titwil tal-intervall-QTc ma ġewx osservati iżda pazjenti f'riskju ta' titwil tal-QT ma kinux imdaħħla fl-istudji kliniċi.

Ikun l-aħjar kieku l-prodotti mediċinali li jistgħu jtawwlu l-QTc jiġu evitati minn pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju relevanti, pereżempju ipokalemija jew prolungament tal-QT kongenitali.

Effetti immunosoppressivi

Fingolimod għandu effett immunosoppressiv li jwassal biex il-pazjenti jkunu f'riskju ta' infezzjoni, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi li jistgħu jwasslu għall-mewt, u jżidu r-riskju li tiżviluppa limfoma jew malinnijiet oħrajn, b'mod partikulari dawk tal-ġilda. It-tobba għandhom jibqgħu jsegwu l-pazjenti kif jixraq, b'mod speċjali 'l dawk li jkollhom kundizzjonijiet fl-istess hin jew fatturi magħrufin, fosthom li għa ngħataw terapija immunosoppressiva. Jekk hemm suspett ta' riskju, it-tabib għandu jqis li jwaqqaf għal kollox it-trattament skont il-każ partikulari (ara wkoll sezzjoni 4.4 "Infezzjonijiet" u "Neoplażmi tal-ġilda" u sezzjoni 4.8 "Limfomi").

Infezzjonijiet

Effett farmakodinamiku ewlieni ta' fingolimod huwa t-tnaqqis fl-ammont ta' limfoċiti periferali għal 20-30% mill-valuri fil-linja bażi minhabba d-doża. Dan iseħħ minhabba s-sekwestrizzjoni reversibbli tal-limfoċiti f'tessuti limfatiċi (ara sezzjoni 5.1).

Qabel ma tinbeda l-kura b'Fingolimod Accord, għandu jkun hemm disponibbli għadd tad-demem sħiħ reċenti (CBC - complete blood count) (jiġifieri fi żmien 6 xhur jew wara li titwaqqaf tat-terapija mogħtija qabel). Valutazzjonijiet tas-CBC huma rrakkomandati wkoll perjodikament matul il-kura, fit-3et xahar u wara dan għall-inqas darba kull sena, u f'każijiet ta' sinjali ta' infezzjoni. Għadd assolut tal-limfoċiti $<0.2 \times 10^9/l$, jekk jiġi kkonfermat, għandu jwassal għal interruzzjoni fil-kura sakemm ikun hemm fejqan, minhabba li fi studji kliniċi, kura fingolimod għet interrotta f'pazjenti b'għadd assolut tal-limfoċiti ta' $<0.2 \times 10^9/l$.

Il-kura b'Fingolimod Accord għandha tinbeda aktar tard f'pazjenti b'infezzjoni attiva qawwiya sakemm din titfieq.

L-effetti tas-sistema immuni ta' Fingolimod Accord jistgħu jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant wiehed għandu juża strategiji dijanjostiċi u terapewtiċi effettivi f'pazjenti b'sintomi ta' infezzjoni waqt li qed jingħataw it-terapija. Meta ssir evalwazzjoni ta' pazjenti b'suspett ta' infezzjoni li tista' tkun gravi, wiehed għandu jqis li jirreferih għand tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' infezzjonijiet. Matul il-kura, il-pazjenti għandhom jgħidu lit-tabib tagħhom minnufih jekk ikollhom sintomi ta' infezzjoni.

Wiehed għandu jikkunsidra li ma jibqax jagħti Fingolimod Accord jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja filwaqt li jqis il-benefiċċji u r-riskji qabel ma terġa' tinbeda t-terapija mill-ġdid.

Jistgħu jgħaddu sa xahrejn mit-twaqqif tat-terapija sakemm jitneħħa l-fingolimod mis-sistema u għaldaqstant wiehed għandu jibqa' vigilant għal xi infezzjoni li tista' tinqala' matul dan il-perjodu. Wiehed għandu javża lill-pazjenti sabiex jirrapportaw sintomi ta' infezzjoni sa xahrejn wara li jkun twaqqaf fingolimod.

Infezzjoni virali bil-herpes

Każijiet serji, ta' periklu għall-hajja, u xi drabi fatali ta' enċefalite, meningite jew meningoenċefalite kkawżati mill-virus herpes simplex u varicella zoster seħħew b'Fingolimod Accord fi kwalunkwe hin matul il-kura. Jekk iseħħu enċefalite, meningite jew meningoenċefalite bil-herpes, Fingolimod Accord għandu jitwaqqaf u għandha tingħata kura xierqa għall-infezzjoni rispettiva.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għall-immunità tagħhom għall-varicella (ġidri r-riħ) qabel kura b'Fingolimod Accord. Huwa rrakkomandat li pazjenti mingħajr passat ta' ġidri r-riħ ikkonfermat minn professjonist fil-kura tas-saħħa jew dokumentazzjoni ta' kors sħiħ ta' tilqim b'vaċċin għall-ġidri r-riħ għandhom jagħmlu testijiet għall-antikorpi għall-virus tal-varicella zoster (VZV - varicella zoster virus) qabel ma tinbeda terapija b'fingolimod. Qabel ma tinbeda kura b'Fingolimod Accord huwa rrakkomandat kors sħiħ ta' tilqim b'vaċċin għall-varicella għall-pazjenti negattivi għall-antikorpi (ara sezzjoni 4.8). Il-bidu ta' kura b'fingolimod għandu jiġi pospost għal xahar biex jithalla żmien biex jintlaħaq l-effett sħiħ tat-tilqima.

Meningite kriptokokkali

Kienu rrapportati każijiet ta' meningite kriptokokkali (infezzjoni fungali), kultant fatali, wara li l-prodott tqieghed fis-suq wara madwar 2-3 snin ta' trattament, minkejja li mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatta ma' kemm itul it-trattament (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'sintomi u sinjali konsistenti mal-meningite kriptokokkali (eż. uġiġh ta' ras flimkien ma' tibdiliet mentali fosthom konfużjoni, allucinazzjonijiet, u/jew tibdiliet fil-personalità) għandhom jagħmlu evalwazzjoni tad-dijanjożi minnufih. Jekk jinstab li hemm meningite kriptokokkali, fingolimod għandu jitwaqqaf u jingħata trattament xieraq. Għandha ssir konsulta multidixxiplinarja (i.e. speċjalist ta' mard infettiv) kemm-il darba jkun meħtieġ li jerga' jibda jingħata fingolimod b'garanzija.

Lewkoenċefaloptija multifokali progressiva

Kienet irrappurtata lewkoenċefaloptija multifokali progressiva (PML) waqt it-trattament b'fingolimod minn mindu nharġet l-awtorizzazzjoni għat-tqieghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Il-PML hi infezzjoni opportunistika kkawżata mill-mikrobu virali John Cunningham (JCV), li jista' jkun fatali jew iwassal għal diżabbiltà gravi. Każijiet ta' PML sehħew wara madwar 2-3 snin ta' trattament monoterapewtiku mingħajr ma kien hemm espożizzjoni minn qabel għal natalizumab. Minkejja li r-riskju stmat jidher li jiżdied b'espożizzjoni kontinwa mal-medda taż-żmien, mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatta ma' kemm itul it-trattament. Każijiet oħrajn ta' PML sehħew f'pazjenti li kienu ttrattati minn qabel b'natalizumab, li hu magħruf li għandu rabta ma' PML. Il-PML tista' sseħħ biss fil-preżenza ta' infezzjoni bil-JCV. Jekk qed isiru testijiet dwar il-JCV, wiehed għandu jikkunsidra li għadu ma sarx studju dwar l-influenza ta' limfopenija fuq il-preċiżjoni tal-antikorp għal kontra l-JCV fost pazjenti ttrattati b'fingolimod. Wiehed għandu wkoll jishaq li test negattiv tal-antikorp għal kontra l-JCV ma jxekklix il-possibbiltà ta' infezzjoni sussegwenti mill-JCV. Qabel it-tnedija tat-trattament b'fingolimod, għandu jkun dispobbli MRI fil-linja bażi (normalment fi żmien 3 xhur) bħala referenza. Ir-riżultati tal-MRI jafu jidhru qabel is-sinjali u s-sintomi kliniċi. Matul l-MRI ta' rutina (skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali u lokali), it-tobba għandhom joqogħdu attenti għal feriti li jissuġġerixxu PML. L-MRI għandu jitqies bħala parti minn viġilanza akbar f'pazjenti kkunsidrati f'riskju akbar ta' PML. Kienu rrapportati każijiet ta' PML asintomatika msejsa fuq ir-riżultati tal-MRI u DNA pozittiv għall-JCV fil-fluwidu ċelebrospinali f'pazjenti ttrattati b'fingolimod. Jekk hemm suspett ta' PML, l-MRI għandu jitwettaq minnufih għal raġunijiet dijanjożiċi u t-trattament b'fingolimod għandu jitwaqqaf sakemm ma jkun eskluż il-PML.

Infezzjoni bil-virus tal-papilloma uman

Kienu rrapportati infezzjoni bil-virus tal-papilloma uman (Il-biċċa l-kbira tla-każijiet irrappurtaw infezzjoni HPV, papilloma, displasija u felul.), fosthom papilloma, displasija, felul u kanċer relatat mal-HPV, meta ngħata trattament b'fingolimod wara li l-prodott tqieghed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Minhabba l-proprietajiet immunosuppressivi ta' fingolimod, wiehed għandu jqis li jingħata tilqim kontra l-HPV qabel it-tnedija tat-trattament b'fingolimod filwaqt li jitqiesu r-rakkomandazzjonijiet b'rabta mat-tilqim. Hu rakkomandat ukoll li jsir *screening* għall-kanċer, inkluż test Pap, skont dak li titlob il-kura.

Edima makulari

Edima makulari b'sintomi viżivi jew mingħajrhom kienet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'0.5 mg fingolimod, u li dehret l-aktar matul l-ewwel 3-4 xhur tat-terapija (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant huwa rakkomandat li ssir evalwazzjoni oftalmoloġika 3-4 xhur wara li tinbeda l-kura. Jekk fi kwalunkwe żmien il-pazjenti jirrapportaw disturbi fil-viżta waqt it-terapija, għandha ssir evalwazzjoni tal-fundus, inkluż tal-makula.

Pazjenti bi storja ta' uveitis u pazjenti b'dijabete mellitus jinsabu f'riskju akbar ta' edima makulari (ara sezzjoni 4.8). Fingolimod għadu ma ġiex studjat f'pazjenti bi sklerożi multipla li għandhom dijabete mellitus konkomitanti. Huwa rakkomandat li pazjenti bi sklerożi multipla b'dijabete mellitus jew bi storja ta' uveitis għandha ssirilhom evalwazzjoni oftalmoloġika qabel ma tinbeda t-terapija u għandhom jibqgħu jsirilhom evalwazzjonijiet waqt li qed jingħataw it-terapija.

Ma saritx evalwazzjoni dwar it-tkomplija tal-kura f'pazjenti b'edima makulari. Huwa rakkomandat li Fingolimod Accord jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa edima makulari. Deċiżjoni dwar jekk it-terapija

għandhiex tinbeda mill-ġdid wara li tfieq l-edima makulari għandha tittiehed billi jitqiesu l-benefiċċji u r-riskji li jista' jkun hemm għall-pazjent individwali.

Hsara fil-fwied

Żieda fl-enzimi tal-fwied, b'mod partikolari alanine aminotransaminase (ALT) iżda ukoll gamma glutamyltransferase (GGT) u aspartate transaminase (AST) kienet irrappurtata f'pazjenti bi sklerożi multipla kkurati b'fingolimod. Ġew irrappurtati wkoll xi każijiet ta' hsara akuta fil-fwied li kienet teħtieġ trapjant tal-fwied u hsara klinikament sinifikanti fil-fwied. Is-sinjali ta' hsara fil-fwied, inklużi livelli notevolment għolja ta' enzimi tal-fwied fis-serum u livelli għolja ta' bilirubina totali, seħħew sa minn għaxart ijiem wara l-ewwel doża u ġew irrappurtati wkoll wara użu fit-tul. Fi provi kliniċi, ALT żdied bi 3 darbiet jew aktar l-ogħla limitu tan-normal (ULN) fi 8.0% tal-pazjenti adulti kkurati b'0.5 mg fingolimod mqabbel ma' 1.9% tal-pazjenti kkurati bi placebo. Seħħew żidiet ta' 5 darbiet il-ULN f'1.8% tal-pazjenti mogħtija fingolimod u f'0.9% f'pazjenti mogħtija placebo. Fi provi kliniċi, fingolimod ma baqax jingħata jekk iż-żieda kienet ta' aktar minn 5 darbiet il-ULN. Kien hemm żidiet rikorrenti fit-transaminasi tal-fwied mal-ġotti mill-ġdid tal-mediċina f'xi pazjenti, u dan isahħaħ ir-relazzjoni li hemm ma' fingolimod. Fi studji kliniċi, iż-żidiet fit-transaminasi seħħew fi kwalunkwe żmien matul it-trattament minkejja li fil-biċċa l-kbira tagħhom seħħew matul l-ewwel 12-il xahar. Il-livelli tat-transaminasi tas-serum reġġhu lura għan-normal bejn wieħed u ieħor fi żmien xahrejn mit-twaqqif ta' fingolimod.

Fingolimod ma ġiex studjat f'pazjenti li diġà jkollhom leżjoni gravi tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh) u m'għandux jintuza f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-proprietajiet immunosuppressivi ta' fingolimod, it-tnedija tal-kura għandha tibda aktar tard f'pazjenti b'epatite virali attiva sakemm din tfieq.

Il-livelli riċenti (i.e. fi żmien l-aħħar 6 xhur) tat-transaminasi u l-bilirubina għandhom ikunu disponibbli qabel it-tnedija tal-kura. Fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, it-transaminases tal-fwied u l-bilirubina fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati fix-xhur 1, 3, 6, 9 u 12 ta' waqt it-terapija u perjodikament minn hemm 'il quddiem sa xahrejn wara t-twaqqif ta' Fingolimod Accord. Fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, jekk it-transaminases tal-fwied ikunu oghla minn 3 iżda inqas minn 5 darbiet il-ULN mingħajr żieda fil-bilirubina fis-serum, għandu jinbeda monitoraġġ aktar frekwenti inkluż kejl tal-bilirubina fis-serum u tal-alkaline phosphatase (ALP) biex jiġi ddeterminat jekk seħħewx aktar żidiet u sabiex jiġi identifikat jekk hemmx preżenti etjoloġija alternattiva ta' disfunzjoni tal-fwied. Jekk it-transaminases tal-fwied ikunu mill-inqas 5 darbiet il-ULN jew mill-inqas 3 darbiet il-ULN assoċjati ma' kwalunkwe żieda fil-bilirubina fis-serum, Fingolimod Accord għandu jitwaqqaf. Il-monitoraġġ tal-fwied għandu jtkompla. Jekk il-livelli fis-serum jerġġhu lura għan-normal (inkluż jekk tiġi skoperta kawża alternattiva tad-disfunzjoni tal-fwied), Fingolimod Accord jista' jerga' jinbeda abbażi ta' valutazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju u r-riskju tal-pazjent.

Pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni tal-fwied, bħalma huma dardir bla spjegazzjoni, rimettar, uġiġh addominali, gheja, anoressija, jew suffejra u/jew awrina skura, għandu jkollhom l-enzimi tal-fwied u l-bilirubina ċekkjati minnufih u l-kura għandha titwaqqaf jekk ikun hemm konferma ta' hsara sinifikanti fil-fwied. Il-kura m'għandhiex terġa' tinbeda sakemm ma tistax tiġi stabbilita etjoloġija alternattiva plawżibbli għas-sinjali u s-sintomi ta' hsara fil-fwied. Avolja m'hemmx dejta li tistabbilixxi li pazjenti li diġà għandhom mard tal-fwied jinsabu f'aktar riskju li jkollhom testijiet li jindikaw żieda fil-funzjoni tal-fwied waqt li qed jieħdu fingolimod, wieħed għandu joqgħod attent meta juża Fingolimod Accord f'pazjenti bi storja ta' mard tal-fwied qawwi.

Interferenza mal-ittestjar seroloġiku

Minhabba li fingolimod inaqqas l-ammont ta' limfoċiti fid-demmm permezz ta' distribuzzjoni mill-ġdid f'organi limfatiċi sekondarji, l-ammont ta' limfoċiti periferali fid-demmm ma jistax jintuza sabiex issir evalwazzjoni tal-istat tas-sottogrupp tal-limfoċiti f'pazjenti kkurati b'Fingolimod Accord. Testijiet fil-laboratorju li jinvolvu l-użu ta' ċelloli mononukleari ċirkulanti jeħtieġu volumi akbar ta' demm minhabba t-tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti ċirkulanti.

Effetti fuq il-pressjoni tad-demmm

Pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata bil-mediċina kienu esklużi milli jieħdu sehem waqt provi kliniċi magħmulin qabel mal-mediċina daħlet fis-suq u huwa ssuġġerit li tingħata kura speċjali jekk pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata jingħataw kura b'Fingolimod Accord.

Waqt provi kliniċi b'pazjenti bi SM, il-pazjenti kkurati b'0.5 mg fingolimod kellhom zieda medja ta' madwar 3 mmHg fil-pressjoni sistolika, u ta' madwar 1 mmHg fil-pressjoni dijastolika, l-ewwel waħda dehret madwar xahar wara t-tnedija tal-kura, u li baqgħet tidher anke meta tkomplet il-kura. Fl-istudju kkontrollat bi placebo u li dam sentejn, kienet irrappurtata pressjoni għolja bħala episodju mhux mixtieq f'6.5% tal-pazjenti mogħtija 0.5 mg fingolimod u fi 3.3% tal-pazjenti mogħtija placebo. Għaldaqstant, il-pressjoni tad-demmm għandha tiġi mmonitorjata regolarment.

Effetti respiratorji

Kien osservat tnaqqis żgħir dipendenti fuq id-doża fil-valuri tal-volum espiratorju sfurzat (FEV₁) u fil-kapaċità ta' tixrid tal-carbon monoxide (DLCO) bil-kura b'fingolimod li beda f'xahar 1 u li mbagħad baqa' stabbli. Fingolimod Accord għandu jintuża b'għaqaq f'pazjenti b'mard respiratorju gravi, b'fibrozi pulmonarja u b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli

Kienu rrappurtati każijiet rari ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) bid-doża ta' 0.5 mg fi provi kliniċi u fl-ambjent ta' wara tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Sintomi rrappurtati kienu jinkludu bidu f'daqqa ta' uġiġħ ta' ras qawwi, dardir, rimettar, stat mentali alterat, disturbi fil-vista u aċċessjonijiet. Sintomi ta' PRES ġeneralment huma reversibbli iżda jistgħu jevolvu f'puplesija iskemika jew emorraġija ċerebrali. Ittardjar fid-dijanjozi u l-kura jistgħu jwasslu għal konsegwenzi newroloġiċi permanenti. Jekk ikun hemm suspett ta' PRES, Fingolimod Accord għandu jitwaqqaf.

Kura minn qabel b'terapiji immunosuppressivi jew immunomodulatorji

Ma sarux studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' fingolimod meta l-pazjenti jgħaddu minn trattamenti b'teriflunomide, dimethyl fumarate jew alemtuzumab għal fingolimod. Meta l-pazjenti jgħaddu minn terapija oħra li timmodifika l-marda għal Fingolimod Accord, il-half life ta' eliminazzjoni u l-mod ta' azzjoni tat-terapija l-oħra għandhom jitqiesu sabiex ikun evitat xi effett immuni miżjud u biex fl-istess ħin jitnaqqas ir-riskju li jkun hemm attivazzjoni mill-ġdid tal-marda. Huwa rrakkomandat li jsir CBC qabel ma jinbeda Fingolimod Accord biex ikun assigurat li l-effetti immuni mit-terapija ta' qabel (i.e. ċitopenija) jkunu ġew solvuti.

Ġeneralment Fingolimod Accord jista' jinbeda minnufih wara li jitwaqqaf interferon jew glatiramer acetate.

Fil-każ ta' dimethyl fumarate, il-perjodu ta' waqfien mill-kura għandu jkun biżżejjed biex is-CBC jirkupra qabel ma t-treatment b'Fingolimod Accord jinbeda.

Minhabba l-half-life ta' eliminazzjoni twila ta' natalizumab, l-eliminazzjoni normalment tieħu sa xahrejn-3 xhur wara li jitwaqqaf. Teriflunomide jitneħħa wkoll bil-mod mill-plażma. Mingħajr l-użu ta' proċedura li thaffef l-eliminazzjoni, it-tneħħija ta' teriflunomide mill-plażma tista' tieħu minn bosta xhur sa sentejn. L-użu ta' proċedura li thaffef l-eliminazzjoni kif imfissra fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' teriflunomide hu rrakkomandat jew inkella l-perjodu ta' waqfien mill-kura m'għandux ikun inqas minn 3.5 xhur. Wieħed irid joqgħod attent dwar l-effetti immuni konkomitanti li jista' jkun hemm meta l-pazjenti jgħaddu minn natalizumab jew teriflunomide għal Fingolimod Accord.

Alemtuzumab għandu effetti immunosuppressivi profondi u li jdumu. Minhabba li d-dewmien attwali ta' dawn l-effetti mhuwiex magħruf, mhuwiex irrakkomandat li jinbeda t-trattament b'Fingolimod Accord wara alemtuzumab sakemm il-benefiċċji ta' dan it-trattament ma jegħlbox b'mod ċar ir-riskji għall-pazjent individwali.

Għandha tittiehed deċiżjoni biex tintuża kura fit-tul fl-istess waqt b'kortikosteroidi wara konsiderazzjoni b'attenzjoni.

L-għoti flimkien ma' indutturi potenti ta' CYP450

L-għoti flimkien ta' fingolimod ma' indutturi potenti ta' CYP450 għandha tintuża b'kawtela. L-għoti flimkien ma' St. John's Wort mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Tumuri malinni

Tumuri malinni tal-ġilda

Kienu rrapportati karċinoma taċ-ċellula bażali (BCC) u neoplazmi oħrajn fil-ġilda, inkluż melanoma malinna, karċinoma taċ-ċellula skwamuża, is-sarkoma ta' Kaposi u l-karċinoma taċ-ċellula Merkel, f'pazjenti mogħtija fingolimod (ara sezzjoni 4.8). Wiehed għandu joqgħod attent għal feriti fuq il-ġilda u hu rakkomandat li ssir evalwazzjoni medika tal-ġilda mat-tnedija, u mbaġħad kull 6 sa 12-il xahar filwaqt li jitqies il-ġudizzju kliniku. Il-pazjent għandu jkun riferut għand dermatologu f'każ li jkun hemm suspett li qed jidhru xi feriti.

Minhabba li hemm riskju potenzjali ta' tkabbir malinn fil-ġilda, pazjenti ttrattati b'fingolimod għandhom jitwisew kontra espożizzjoni għar-raġġi tax-xemx mingħajr protezzjoni. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jingħataw fototerapija fl-istess hin b'radjazzjoni UV-B jew fotokemjoterapija PUVA.

Limfomi

Kien hemm każijiet ta' limfoma waqt studji kliniċi u wara li l-prodott tqieġhed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Il-każijiet irrappurtati kienu eteroġeni fin-natura, primarjament limfoma mhux ta' Hodgkin, fosthom limfomi taċ-ċellula B u taċ-ċellula T. Kienu osservati każijiet ta' limfoma tal-ġilda taċ-ċellula T (mikozi fungoidi). Kien osservat ukoll każ fatali ta' limfoma taċ-ċellula B pożittiva għall-virus Epstein-Barr (EBV). Jekk hemm suspett ta' limfoma, it-trattament għandu jitwaqqaf.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Minhabba r-riskju għall-fetu, fingolimod huwa kontraindikata waqt it-tqala u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal u mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Qabel it-tnedija tat-trattament, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju għall-fetu, għandu jkollhom test negattiv tat-tqala u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u sa xahrejn wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6 u t-tagħrif misjub fil-Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tobba).

Feriti tumefattivi

Kienu rrapportati każijiet rari ta' feriti tumefattivi b'rabta ma' rikaduta tal-MS wara li l-prodott tqieġhed fis-suq. F'każ ta' rikaduti gravi, għandu jsir MRI sabiex ikunu esklużi leżjonijiet tumefattivi. It-tabib għandu jikkunsidra li jwaqqaf il-kura għal kollox skont il-każ individwali filwaqt li jitqiesu l-benefiċċji u r-riskji individwali.

Treġġiġh lura tal-attività tal-marda (rikaduta) wara li jitwaqqaf fingolimod

Wara li l-prodott tqieġhed fis-suq, kien osservat, għalkemm rari, tharrix gravi tal-marda f'uħud mill-pazjenti li waqfu jiehdu fingolimod. Dan deher generalment fi żmien 12-il ġimġha wara li twaqqaf fingolimod, imma kien ukoll irrappurtat sa 24 ġimġha wara li twaqqaf fingolimod. Għaldaqstant wiehed irid joqgħod attent meta titwaqqaf it-terapija b'fingolimod. Jekk jitqies meħtieġ li jitwaqqaf fingolimod, wiehed għandu jqis il-possibiltà li jerġa' jkun hemm attività għolja u b'mod eċċezzjonali

tal-marda u l-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għal sinjali u sintomi rilevanti u jinbeda trattament xieraq skont il-htieġa (ara “Twaqqif tat-terapija” hawn taht).

Twaqqif tat-terapija

Jekk tittiehed id-deċiżjoni li titwaqqaf il-kura b’Fingolimod Accord huwa meħtieġ intervall ta’ 6 ġimgħat mingħajr kura, fuq bażi tal-half-life, biex fingolimod jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni (ara sezzjoni 5.2). L-għadd tal-limfoċiti normalment jerġa’ lura għan-normal b’mod progressiv fi żmien xahar jew xahrejn f’bosta pazjenti wara li titwaqqaf il-kura (ara sezzjoni 5.1) minkejja li xi pazjenti jafu jieħdu wisq aktar żmien sabiex jirkupraw b’mod sħiħ. Jekk jinbdew terapiji oħrajn matul dan iż-żmien dan iwassal biex ikun hemm espożizzjoni konkomitanti għal fingolimod. L-użu ta’ immunosuppressanti eżattament wara li jitwaqqaf Fingolimod Accord jista’ jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni u għaldaqstant wiehed għandu joqgħod attent.

Wiehed għandu joqgħod attent ukoll meta titwaqqaf it-terapija b’fingolimod minhabba r-riskju ta’ rikaduta (ara “Treggigħ lura tal-attività tal-marda (rikaduta) wara li jitwaqqaf fingolimod” hawn fuq). Jekk tinhass il-htieġa li jitwaqqaf Fingolimod Accord għal kollox, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati matul dan iż-żmien għal sinjali rilevanti li jindikaw li setgħu reġgħu rkadew.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta’ sigurtà f’pazjenti pedjatriċi jixbah ’il dak fl-adulti u għaldaqstant it-twissijiet u l-prekawzjonijiet għall-adulti jgħoddu wkoll għall-pazjenti pedjatriċi.

B’mod partikulari, għandu jitqies dan li ġej meta jingħata Fingolimod Accord lil pazjenti pedjatriċi:

- Wiehed għandu joqgħod attent meta qed tingħata l-ewwel doża (ara “Bradiarritmija” hawn fuq). L-istess prekawzjonijiet b’rabta mal-ewwel doża huma rrakkomandati meta l-pazjenti jaqilbu minn doża ta’ 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum.
- Waqt il-prova D2311 ikkontrollata fost pazjenti pedjatriċi, kienu rrapportati każijiet ta’ aċċessjonijiet, ansjetà, burdata dipressa u dipressjoni b’incidenza oġġla fost pazjenti ttrattati b’fingolimod imqabbel ma’ pazjenti ttrattati b’interferon beta-1a. Wiehed għandu joqgħod attent minn dan is-sottogrupp tal-popolazzjoni (ara “Popolazzjoni pedjatrika” f’sezzjoni 4.8).
- Kienu nnutati židiet hfiel u iżolati fil-bilirubina fost pazjenti pedjatriċi b’fingolimod.
- Huwa rrakkomandat li pazjenti pedjatriċi jieħdu t-tilqimiet kollha skont il-linji gwida kurrenti b’rabta mat-tilqim qabel ma jibdew it-terapija b’Fingolimod Accord (ara “Infezzjonijiet” hawn fuq).
- Teżisti *data* mill-aktar limitata disponibbli fit-tfal ta’ bejn 10 snin u 12-il sena, li jiżnu anqas minn 40 kg jew li jinsabu fi stadju Tanner < 2 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Wiehed għandu joqgħod attent f’dawn is-sottogruppi minhabba l-għarfien disponibbli mill-iktar limitat mill-istudju kliniku.
- *Data* dwar is-sigurtà fuq medda twila ta’ żmien fost il-popolazzjoni pedjatrika ma teżistix.

4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni

Terapiji b’antineoplastiċi, immunomodulatorji jew b’immunosuppressivi

Terapiji b’antineoplastiċi, immunomodulatorji jew immunosuppressivi m’għandhomx jingħataw flimkien minhabba r-riskju ta’ effetti addittivi fuq is-sistema immuni (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Għandu jkun hemm attenzjoni meta pazjenti jinqalbu minn terapiji b’effetti immuni li jaħdmu fit-tul bħal natalizumab, teriflunomide jew mitoxantrone (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi dwar sklerożi multipla il-kura fl-istess waqt ta’ rikaduti b’kors qasir ta’ kortikosteroidi ma kienx assoċjat ma’ žieda fir-rata ta’ infezzjoni.

Tilqim

Matul u sa l-ewwel xahrejn wara li tinbeda l-kura b'Fingolimod Accord, it-tilqim jaf ikun anqas effettiv. L-użu ta' tilqimiet hajjin attenwati jista' johloq riskju ta' infezzjonijiet u għaldaqstant għandu jkun evitat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Sustanzi li jwasslu għal bradikardija

Sar studju dwar l-ghoti ta' fingolimod flimkien ma' atenolol u diltiazem. Meta fingolimod intuża ma' atenolol fi studju ta' interazzjoni f'voluntiera f'saħħithom, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb żdiedet bi 15% aktar hekk kif inbdiet l-kura b'fingolimod, effett li ma jseħx b'diltiazem. It-trattament b'Fingolimod Accord m'għandux jibda f'pazjenti li qed jirċievu mblukkaturi beta, jew sustanzi oħrajn li jistgħu jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb, bħalma huma antiarritmiċi ta' klassi Ia u III, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (bħalma huma verapamil jew diltiazem), ivabradine, digoxin, aġenti antikolinesteratiċi jew pilocarpine minħabba l-potenzjal ta' effetti addittivi fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jekk jitqies it-trattament b'Fingolimod Accord f'dawn il-pazjenti, wiehed għandu jfittex parir minn kardjologu rigward il-bidla għal prodotti mediċinali li ma jbaxxux ir-rata tat-taħbit tal-qalb jew għal monitoraġġ xieraq dwar it-tnedija tat-trattament, huwa rrakkomandat għall-inqas monitoraġġ matul il-lejl, jekk il-mediċini li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb ma jistgħux jitwaqqfu.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' sustanzi oħrajn fuq fingolimod

Fingolimod jiġi mmetabolizzat primarjament b'CYP4F2. Enzimi oħrajn bħal CYP3A4 jista' wkoll ikollhom sehem fil-metaboliżmu tiegħu, b'mod speċjali f'każ ta' induzzjoni qawwija ta' CYP3A4. Inibituri potenti ta' proteini trasportaturi mhumiex mistennija jinfluwenzaw id-dispożizzjoni ta' fingolimod. L-ghoti flimkien ta' fingolimod ma' ketokonazol wassal għal zieda ta' 1.7 drabi fl-espożizzjoni (AUC) għal fingolimod u fingolimod fosfat bl-inibizzjoni ta' CYP4F2. Wiehed għandu joqgħod attent minn sustanzi li jistgħu jinibixxu CYP3A4 (inibituri proteasi, antifungali azole, xi makrolidi bħalma huma clarithromycin jew telithromycin).

L-ghoti flimkien ta' carbamazepine 600 mg darbtejn kuljum fi stat wieqaf u ta' doża waħda ta' fingolimod 2 mg naqqas l-AUC ta' fingolimod u tal-metabolit tiegħu b'madwar 40%. Indutturi oħrajn qawwija tal-enzim CYP3A4, ngħidu aħna rifampicin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz u St. John's Wort, jistgħu jnaqqsu l-AUC ta' fingolimod u l-metabolit tiegħu għall-inqas sa dan il-livell. Minħabba li dan jista' jfixkel l-effikaċja, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħtihom flimkien. L-użu flimkien ma' St. John's Wort madanakollu mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' fingolimod ma' sustanzi oħrajn

Mhux normali li fingolimod jirreaġixxi ma' sustanzi li jitneħħew normalment bl-enzimi CYP450 jew bis-sottostrati tal-proteini trasportaturi ewlenin.

L-ghoti flimkien ta' fingolimod ma' ċiklosporina ma qanqal l-ebda tibdil fl-espożizzjoni ta' ċiklosporina jew ta' fingolimod. Għaldaqstant, fingolimod mhux mistenni li jbidel il-farmakokinetiċi tal-prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A4.

L-ghoti flimkien ta' fingolimod ma' kontraċettivi mill-ħalq (ethinylestradiol u levonorgestrel) ma qanqlu l-ebda bidla fl-espożizzjoni għall-kontraċettivi orali. Ma sar l-ebda studju dwar l-interazzjoni ma' kontraċettivi orali li fihom progestagens oħrajn, madanakollu mhux mistenni li fingolimod jaffettwa l-espożizzjoni tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Fingolimod huwa kontraindikant għal nisa li jistgħu joħorġu tqal u mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni 4.3). Għaldaqstant, qabel ma tinbeda l-kura f'nisa li jista' jkollhom it-tfal, irid ikun disponibbli test tat-tqala b'riżultat negattiv u għandhom jingħataw pariri dwar riskji serji għall-fetu. Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tingħata l-kura u sa xahrejn wara li jitwaqqaf Fingolimod Accord, minhabba li fingolimod jieħu madwar xahrejn biex jitneħħa mill-gisem wara li titwaqqaf il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Huma inkluzi wkoll miżuri speċifiċi fil-Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tobba. Dawn il-miżuri għandhom jitwettqu qabel ma fingolimod jingħata lil pazjenti nisa u waqt it-tqala.

Meta titwaqqaf it-terapija b'fingolimod biex dak li jkun iħejji għal tqala wieħed għandu jqis il-possibbiltà li l-attività tal-marda terġa' tfigg (ara sezzjoni 4.4)

Tqala

Mill-esperjenza umana, data miksuba wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq tissuggerixxi li l-użu ta' fingolimod jintrabat ma' zieda doppja fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri meta jingħata waqt it-tqala mqabbel mar-rata osservata fil-popolazzjoni ġenerali (2-3%; EUROCAT). Il-malformazzjonijiet maġġuri li ġejjien kienu rrapportati bl-aktar mod frekwenti:

- Mard tal-qalb kongenitali bħalma huma difetti atrijali u settali ventrikulari, tetraloġija ta' Fallot
- Anormalitajiet renali
- Anormalitajiet muskoluskelettriċi

M'hemm ebda evidenza ta' gabra ta' difetti speċifiċi fit-twelid b'fingolimod.

Studji fuq l-annimali wrew tossiċità tas-sistema riproduttiva inkluz telfien tal-fetu u difetti fl-organi tal-fetu, truncus arteriosus persistenti notevoli u difett settali ventrikulari (ara sezzjoni 5.3). Barra minn hekk, ir-riċettur affettwat b'fingolimod (riċettur tal-isfingosina 1-fosfat) huwa magħruf li għandu sehem fil-formazzjoni vaskulari matul l-embrijoġenesi.

Konsegwentament, fingolimod huwa kontraindikant għal waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Fingolimod għandu jitwaqqaf xahrejn qabel ma tippjana xi tqala (ara sezzjoni 4.4). Jekk mara toħroġ tqila waqt it-trattament, fingolimod għandu jitwaqqaf. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ħżiena fuq il-fetu bit-trattament u għandhom jitwettqu eżamijiet ultrasonografici.

Treddigh

Fingolimod jgħaddi mal-ħalib tal-annimali kkurati huma u jreddgħu (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-possibbiltà ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa serji għal fingolimod fit-trabi mreddgħa, nisa li qed jingħataw Fingolimod Accord m'għandhomx iredgħu.

Fertilità

Tagħrif minn studji qabel l-użu kliniku ma jissuggerix li fingolimod jista' jkun assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' tnaqqis fil-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fingolimod m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Madanakollu, jista' kultant ikun hemm sturdament jew hedla meta tinbeda l-kura. Mat-tnedija tal-kura b'Fingolimod Accord, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu osservati għal perjodu ta' 6 sigħat (ara sezzjoni 4.4, Bradirritmija).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa l-aktar frekwenti (incidenza $\geq 10\%$) bid-doża ta' 0.5 mg kienu uġiġh ta' ras (24.5%), zieda fl-enzimi tal-fwied (15.2%), dijarea (12.6%), sogħla (12.3%), influwenza (11.4%), sinusite (10.9%) u uġiġh fid-dar (10.0%).

Lista tal-effetti mhux mixtieqa forma ta' tabella

Ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa rrappurtati fi provi kliniċi u li seħhu wara t-tqegħid fis-suq u ġew irrappurtati jew b'mod spontanju jew fil-letteratura huma murija hawn taħt. Il-frekwenzi kienu ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa huma preżentati bl-aktar serji jiġu l-ewwel.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Influwenza Sinozite
Komuni:	Infezzjonijiet bil- <i>virus</i> tal-herpes Bronkite Tinea versicolor
Mhux komuni:	Pnewmonja
Mhux magħruf:	Lewkoenċefaloptija multifokali progressiva (PML)** Infezzjonijiet kriptokokkali**
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi)	
Komuni:	Karċinoma taċ-ċellula bażali
Mhux komuni:	Melanoma malinna****
Rari:	Limfoma*** Karċinoma taċ-ċellula skwamoża****
Rari ħafna:	Sarkomi ta' Kaposi****
Mhux magħruf:	Karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel***
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Limfopenija Lewkopenija
Mhux komuni:	Tromboċitopenija
Mhux magħruf:	Anemija emolitika awtoimmuni*** Edima periferali***
Disturbi fis-sistema immune	
Mhux magħruf:	Reazzjonijiet minħabba sensittività eċċessiva, inkluż raxx, ħakk u anġioedima wara li jinbeda t-trattament***
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Dipressjoni
Mhux komuni:	Burdata dipressa
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Uġiġh ta' ras
Komuni:	Sturdament Emigranja
Mhux komuni:	Aċċessjoni
Rari:	Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES)*
Mhux magħruf:	Tharrix gravi tal-marda wara li jitwaqqaf fingolimod ***

Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Viżta mčajpra
Mhux komuni:	Edima makulari
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Bradikardija Imblokk atrijuventikulari
Rari hafna:	Inverżjoni tal-mewġa T***
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni hafna:	Soghla
Komuni:	Dispnea
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarrea
Mhux komuni:	Dardir***
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux magħruf:	Insuffiċjenza akuta tal-fwied***
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni:	Ekżema Alopecja Ħakk
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna:	Ugħigh fid-dahar
Komuni:	Mijalgja Artralġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni:	Astenja
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Żieda fl-enżimi tal-fwied (żieda fl-alanine transaminase, gamma glutamyltransferase, aspartate transaminase)
Komuni:	Tnaqqis fil-piż*** Żieda fit-trigliceridi tad-demem
Mhux komuni:	Tnaqqis fl-għadd tan-nutrofils
* Il-kategorija ta' frekwenza kienet ibbażata fuq esponiment stmat ta' madwar 10,000 pazjent għal fingolimod fil-provi kliniċi kollha.	
** PML u infezzjonijiet kriptokokkali (inkluż każijiet ta' meningite kriptokokkali) kienu rrapportati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).	
*** Reazzjonijiet avversi minn rapporti spontanji u letteratura.	
**** Il-kategorija tal-frekwenza u l-evalwazzjoni tar-riskju ssejsu fuq espożizzjoni stmata ta' aktar minn 24,000 pazjent mogħtija 0.5 mg fingolimod waqt il-provi kollha kliniċi.	

Deskrizzjoni ta' effetti mhux mixtieqa magħżula

Infezzjonijiet

Waqt studji kliniċi relatati mal-isklerożi multipla r-rata totali ta' infezzjonijiet (65.1%) b'doża ta' 0.5 mg kienet l-istess bħal dik tal-placebo. Madanakollu, kienu aktar komuni infezzjonijiet fin-naħa ta' isfel tal-apparat tan-nifs, primarjament bronkite u f'ammont inqas infezzjoni kkawżata minn herpes u pnemonja fost il-pazjenti kkurati b'fingolimod.

Kienu rrapportati xi każijiet ta' tixrid tal-infezzjoni tal-herpes, inkluż każijiet fatali, anke b'doża ta' 0.5 mg.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' infezzjonijiet b'patogeni opportunistiċi, fosthom virali (eż. il-mikrobu tal-varicella zoster, il-mikrobu ta' John Cunningham [JCV] li jwassal għal Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva, il-mikrobu tal-herpes simplex [HSV]), fungali (eż.

kriptokokki inkluż meningite kriptokokkali) jew batteriċi (eż. mycobacterium atipiku), li wħud minnhom wasslu għall-mewt (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrapportati infezzjoni bil-*virus* tal-papilloma uman (HPV), fosthom papilloma, displasija, felul u kanċer relatat mal-HPV, meta ngħata trattament b'fingolimod wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4). Minħabba l-proprjetajiet immunosuppressivi ta' fingolimod, wieħed għandu jqis li jingħata tilqim kontra l-HPV qabel it-tnedija tat-trattament b'fingolimod filwaqt li jitqiesu r-rakkomandazzjonijiet b'rabta mat-tilqim. Hu rakkomandat ukoll li jsir *screening* għall-kanċer, inkluż test Pap, skont dak li titlob il-kura.

Edima makulari

Fi studji kliniċi dwar sklerożi multipla l-edima makulari dehret f'0.5% tal-pazjenti kkurati bid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg u f'1.1% tal-pazjenti kkurati b'doża oġġla ta' 1.25 mg. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet seħħew fi żmien 3-4 xhur mit-tnedija tat-terapija. Xi pazjenti kellhom vista mċajpra jew tnaqqis fl-akutezza tal-vista, imma oħrajn kienu asintomatiċi u saritilhom dijanjożi waqt viżta oftalmoloġika ta' rutina. L-edima makulari tjiebet b'mod ġenerali jew għaddiet waħedha wara li twaqqaf il-kura. Ma saritx evalwazzjoni tar-riskju li din terġa' tigri wara li terġa' tinbeda l-kura.

L-inċidenza ta' edima makulari tiżdied f'pazjenti bi sklerożi multipla bi storja ta' uveitis (17% bi storja ta' uveitis kontra 0.6% mingħajr storja ta' uveitis). Fingolimod għadu ma ġiex studjat f'pazjenti bi sklerożi multipla li għandhom dijabete mellitus, marda li hi marbuta ma' żieda fir-riskju ta' edima makulari (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi dwar trapjanti tal-kliewi li matulhom kienu inklużi pazjenti b'dijabete mellitus, it-terapija bi 2.5 mg u b'5 mg fingolimod wasslet sabiex tirdoppja l-inċidenza tal-edima makulari.

Bradirritmija

It-tnedija tal-kura twassal għal tnaqqis tranżitorju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u tista' twassal ukoll għal dewmien fit-trażmissjoni atriyoventrikulari. Fi studji kliniċi dwar sklerożi multipla, il-quċċata tat-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb dehret fi żmien 6 sigħat wara li nbdiet il-kura, b'tnaqqis fir-rata medja tat-taħbit tal-qalb ta' 12-13-il taħbita fil-minuta b'0.5 mg fingolimod. Rari dehret rata tat-taħbit tal-qalb taħt l-40 taħbita fil-minuta fl-adulti, u taħt il-50 taħbita fil-minuta f'pazjenti pedjatriċi, f'pazjenti li ngħataw 0.5 mg fingolimod. Ir-rata medja tat-taħbit tal-qalb reġgħet lura lejn il-linja bażi fi żmien xahar ta' kura kronika. Il-bradikardija kienet ġeneralment asintomatika imma xi pazjenti kellhom sintomi bejn ħfief u moderati, fosthom pressjoni baxxa, sturdament, għejja u/jew palpitazzjonijiet, li għaddew fi żmien 24 siegħa wara li nbdiet il-kura (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studji kliniċi dwar sklerożi multipla deher imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad (intervall PR imtawwal fuq l-ECG) u dan wara li nbdiet il-kura f'pazjenti adulti u pedjatriċi. Waqt provi kliniċi fost l-adulti ġara li f'4.7% tal-pazjenti mogħtija 0.5 mg fingolimod, fi 2.8% tal-pazjenti fuq intramuskulari interferon beta-1a, u f'1.6% tal-pazjenti fuq placebo. Deher imblokk atriyoventrikulari tat-tieni grad f'anqas minn 0.2% tal-pazjenti adulti mogħtija 0.5 mg fingolimod. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien hemm rapporti iżolati ta' imblokk AV tranżitorju li għadda waħdu għal kollox u li deher matul is-sitt sigħat ta' monitoraġġ wara l-ewwel doża ta' fingolimod. Il-pazjenti rkupraw b'mod spontanju. Il-konduzzjonijiet anormali osservati kemm waqt provi kliniċi u anke wara li l-prodott tqiegħed fis-suq kienu normalment tranżitorji, asintomatiċi u li ssovwew matul l-ewwel 24 siegħa wara li nbdiet il-kura. Minkejja li ħafna mill-pazjenti ma kellhomx bżonn ta' intervent mediku, pazjent minnhom mogħti 0.5 mg fingolimod ngħata isoprenalina minħabba imblokk atriyoventrikulari Mobitz I asintomatiku tat-tieni grad.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien hemm dewmien fl-okkorrenza ta' każijiet iżolati, inkluż asistolja tranżitorja u mewt bla spjegazzjoni, li seħħew fi żmien 24 siegħa mit-teħid tal-ewwel doża. Il-kawża ta' dawn il-każijiet mhijiex ċara minħabba l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali u/jew mard ieħor li kien jeżisti diġà. Ir-relazzjoni ta' dawn l-episodji ma' fingolimod mhijiex ċerta.

Pressjoni tad-demmm

Fi studji kliniċi dwar sklerożi multipla l-għoti ta' 0.5 mg fingolimod kien assoċjat ma' żieda medja ta' madwar 3 mmHg tal-persjoni sistolilka u ta' madwar 1 mmHg tal-persjoni diastolika, u li dehret

bejn wieħed u ieħor madwar xahar wara li nbdiet il-kura. Din iż-żieda kienet persistenti waqt li tkomplet il-kura. Kienet irrappurtata pressjoni għolja f'6.5% tal-pazjenti mogħtija 0.5 mg fingolimod u fi 3.3% tal-pazjenti mogħtija placebo. F'sitwazzjoni ta' wara t-tqegħid tal-prodott mediċinali fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' pressjoni għolja fi żmien l-ewwel xahar mit-tnedija tat-trattament u fl-ewwel ġurnata tat-trattament li jistgħu jeħtieġu trattament b'agenti għal kontra l-pressjoni għolja jew it-twaqqif ta' fingolimod (ara wkoll sezzjoni 4.4, Effetti fuq il-pressjoni tad-demem).

Funzjoni tal-fwied

F'pazjenti adulti u pedjatriċi bi sklerozi multipla kkurati b'fingolimod kienet irrappurtata żieda fl-enzimi tal-fwied. Fi studji kliniċi 8.0% u 1.8% tal-pazjenti adulti kkurati b'0.5 mg fingolimod kellhom żieda asintomatika fil-livelli ta' ALT fis-serum ta' $\geq 3x$ ULN (l-ogħla limitu tan-normal) u ta' $\geq 5x$ ULN, rispettivament. F'ċerti pazjenti reġa' kien hemm żidiet fit-transaminasi tal-fwied wara li reġgħet ingħatat il-mediċina, u dan isahħaħ ir-relazzjoni li hemm mal-prodott mediċinali. Fi studji kliniċi, iż-żidiet fit-transaminasi seħhew fi kwalunkwe żmien matul it-trattament minkejja li fil-biċċa l-kbira tagħhom seħhew matul l-ewwel 12-il xahar. Il-livelli ta' ALT reġgħu lura għan-normal f'madwar xahrejn wara li twaqqaf il-kura. F'numru żgħir ta' pazjenti (N=10 fuq 1.25 mg, N=2 fuq 0.5 mg) li kellhom żidiet fl-ALT ta' $\geq 5x$ ULN u li ssuktaw bit-terapija ta' fingolimod, il-livelli ta' ALT reġgħu lura għan-normal f'madwar 5 xhur (ara wkoll sezzjoni 4.4, Il-funzjoni tal-fwied).

Disturbi fis-sistema nervuża

Waqt studji kliniċi, seħhew episodji rari li jinvolvu s-sistema nervuża f'pazjenti kkurati b'dożi ogħla ta' fingolimod (1.25 jew 5.0 mg) fosthom puplesiji iskemiċi u emorroġiċi u disturbi newroloġiċi atipiči, bħal każijiet jixbhu l-enċefalomijelite akuta mifruxa (ADEM).

Kienu rrappurtati każijiet ta' aċċessjonijiet, fosthom qagħda epilettika, bl-użu ta' fingolimod waqt studji kliniċi wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Episodji vaskulari

Każijiet rari ta' mard okklussiv arterjali periferali seħhew f'pazjenti kkurati b'dożi ogħla ta' fingolimod (1.25 mg).

Is-sistema respiratorja

Kienu osservati tnaqqis baxx fil-valuri tal-volum espiratorju sfurzat (FEV₁) dipendenti fuq id-doża u fit-tifrix tal-kapaċità tal-monossidu tal-karbonju (DLCO) mill-1 xahar li nbdiet il-kura b'fingolimod imma li baqa' stabbli. Fl-24 xahar, it-tnaqqis mill-valuri tal-linja bażi fil-perċentwali ta' FEV₁ mbassra kien ta' 2.7% b'0.5 mg fingolimod u ta' 1.2% bi placebo, differenza li ssolviet wara li twaqqfet il-kura. Fil-każ tad-DLCO t-tnaqqis fl-24 xahar kien ta' 3.3% b'0.5 mg fingolimod u ta' 2.7% bi placebo (ara wkoll sezzjoni 4.4, Effetti respiratorji).

Limfomi

Kien hemm każijiet ta' limfoma ta' varjetajiet differenti, kemm fi studji kliniċi u wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, inkluż każ fatali ta' limfoma taċ-ċellula B pożittiva għall-vajrus Epstein-Barr (EBV). L-inċidenza ta' każijiet ta' limfoma mhux ta' Hodgkin (ċellula B u ċellula T) kien ogħla fil-provi kliniċi milli mistenni fil-popolazzjoni ġenerali. Uħud mill-każijiet ta' limfoma taċ-ċellula T kienu wkoll irrappurtati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, fosthom każijiet ta' limfoma tal-ġilda taċ-ċellula T (mikożi fungoidi) (ara wkoll sezzjoni 4.4, Tumuri malinni).

Sindrome emofagoċitika

Kienu rrappurtati każijiet rari ħafna ta' sindrome emofagoċitika (HPS) b'riżultat fatali fost pazjenti ttrattati b'fingolimod fil-kuntest ta' infezzjoni. HPS hi kundizzjoni rari li kienet deskritta b'rabta ma' infezzjonijiet, immunosuppressjoni u varjetà ta' mardiet awtoimmuni.

Popolazzjoni pedjatrika

Waqt il-prova D2311 ikkontrollata fost pazjenti pedjatriċi (ara s-sezzjoni 5.1), il-profil ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi (minn 10 snin sa taħt it-18-il sena) mogħtija 0.25 mg jew 0.5 mg fingolimod kuljum kien kollox ma' kollox jixbah lil dak li deher f'pazjenti adulti. Kien osservat, madanakollu,

aktar disturbi newroloġiċi u pskijatriċi fl-istudju. Wiehed għandu joqgħod attent f'dan is-sottogrupp minhabba għarfien mill-aktar limitat disponibbli mill-istudju kliniku.

Waqt l-istudju pedjatriku, kienu rrapportati każijiet ta' aċċessjonijiet f'5.6% tal-pazjenti ttrattati b'fingolimod u f'0.9% tal-pazjenti ttrattati b'interferon beta-1a.

Huwa magħruf li d-dipressjoni u l-ansjetà jseħħu bi frekwenza akbar fil-popolazzjoni bi sklerozi multipla. Kienu rrapportati wkoll dipressjoni u ansjetà fost pazjenti pedjatriċi ttrattati b'fingolimod.

Kienu nnutati židiet ħfief u iżolati fil-bilirubina fost pazjenti pedjatriċi b'fingolimod.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži singoli sa 80 darba aktar mid-doża rakkomandata (0.5 mg) kienu ttollerati tajjeb f'voluntiera adulti b'saħħithom. Meta mogħtija 40 mg, 5 mis-6 pazjenti rrapportaw xi ftit tagħfis jew skumdità f'sidirhom li kien klinikament konsistenti ma' reazzjoni ħafifa fil-passaġġ respiratorju.

Fingolimod jista' jwassal għal bradikardija hekk kif jitnieda t-trattament. It-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb normalment jibda fi żmien siegħa mill-ewwel doża, u jilhaq il-massimu fi żmien 6 sigħat. L-effett kronotropiku negattiv ta' fingolimod jaqbeż is-6 sigħat u jonqos bil-mod il-mod fil-granet ta' wara matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4 għad-dettalji). Kien hemm rapporti ta' konduzzjoni atriyoventrikulari bil-mod, b'rapporti iżolati ta' imblokk komplut tal-AV tranżitorju, li jgħaddi waħdu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Jekk id-doża eċċessiva tikkonstitwixxi l-ewwel espożizzjoni għal fingolimod, hu importanti li jsir monitoraġġ tal-pazjenti b'ECG kontinwu (f'hin reali) u kull siegħa jitkejlu r-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-dem, mill-inqas matul l-ewwel 6 sigħat (ara sezzjoni 4.4).

Barra minn hekk, jekk wara 6 sigħat ir-rata tat-taħbit tal-qalb hi <45 bpm f'adulti, <55 bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq, jew <60 bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin sa taħt it-12-il sena, jew jekk l-ECG fis-6 siegħa wara li ngħatat l-ewwel doża juri imblokk tal-AV tat-tieni livell jew oghla, jew jekk juri intervall tal-QTc ≥ 500 msek, għandha ssir estensjoni tal-monitoraġġ għall-inqas għal matul il-lejl sakemm ma jissolvewx iċ-ċirkostanzi. Id-dehra fi kwalunkwe hin ta' imblokk tal-AV tat-tielet grad għandha twassal ukoll għal estensjoni tal-monitoraġġ inkluż tal-monitoraġġ għal matul il-lejl.

La l-bdil tal-likwidu tad-dijalizi u lanqas il-bdil tal-plażma ma jwasslu għat-tneħħija ta' fingolimod mill-ġisem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, immunosuppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA27

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fingolimod huwa modulator tar-riċettur tal-isfingosina 1-fosfat. Fingolimod jiġi mmetabolizzat permezz tal-kinasi tal-isfingosina fil-metabolit attiv tal-fingolimod fosfat. Il-fingolimod fosfat jehel f'konċentrazzjonijiet nanomolari baxxi mar-riċettur 1 tal-isfingosina 1-fosfat (S1P) misjub fuq il-limfoċiti, u malajr jaqşam il-barriera tad-demmm-moħħ biex jehel mar-riċettur 1 ta' S1P misjub fuq iċ-ċelloli newrali fis-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*). Billi jaġixxi bħala antagonist funzjonali tar-riċetturi ta' S1P fuq il-limfoċiti, il-fingolimod fosfat jimblokka l-kapaċità tal-limfoċiti li joħorġu mill-għeġġiedi limfatiċi, u jikkawża ridistribuzzjoni, aktar milli tbatil, tal-limfoċiti. Studji fuq l-annimali wrew li din ir-ridistribuzzjoni tnaqqas l-infiltrazzjoni ta' limfoċiti patoġeniċi, inkluż ċelluli Th17 pro-infjammatorji, fis-CNS, fejn inkella jikkawżaw infjammazzjoni fin-nerv u jaġħmlu ħsara lit-tessuti nervużi. Studji fl-annimali u esperimenti *in vitro* jindikaw li fingolimod jista' jaħdem ukoll billi jiħallat mar-riċetturi ta' S1P fuq iċ-ċelloli newrali.

Effetti farmakodinamiċi

Fi żmien 4-6 sigħat wara li tingħata l-ewwel doża ta' 0.5 mg fingolimod, l-ammont ta' limfoċiti jonqos għal madwar 75% tal-linja bażi tad-demmm periferali. Bl-għoti tad-doża kuljum, l-ammont ta' limfoċiti jkompli jinżel fuq medda ta' ġimagħtejn, u jilhaq l-ammont minimu ta' madwar 500 ċellula/mikrolitru jew ta' madwar 30% tal-linja bażi. Tmintax fil-mija tal-pazjenti laħqu ammont minimu ta' taħt il-200 ċellula/mikrolitru għallinqas f'okkażjoni waħda. Ammonti baxxi ta' limfoċiti jinżammu permezz ta' doża kronika kuljum. Il-biċċa l-kbira tal-limfoċiti T u B jgħaddu regolarment mill-organi limfatiċi u dawn huma iċ-ċelloli l-aktar affettwati b'fingolimod. Madwar 15-20% tal-limfoċiti T għandhom memorja b'fenotip effetturi, ċelloli li huma importanti fil-ħarsien tas-sistema immuni periferali. Minħabba li dan is-sottogrupp ta' limfoċiti normalment ma jgħaddix fl-organi limfatiċi mhuwiex affettwat b'fingolimod. Iż-żidiet fl-ammont tal-limfoċiti periferali jidheru fi ftit granet wara li titwaqqaf il-kura b'fingolimod u normalment l-ammonti normali jintlaħqu fi żmien xahar jew xahrejn. Doża kronika b'fingolimod twassal għal zieda ħafifa fl-ammont ta' newtrofili għal madwar 80% tal-linja bażi. Il-monoċiti mhumiex affettwati b'fingolimod.

Fingolimod jikkawża riduzzjoni tranżitorja tar-rata tat-taħbit tal-qalb u tnaqqis fil-konduzzjoni atrioventrikulari malli tinbeda l-kura (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Il-quċċata tat-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb tidher fi żmien 6 sigħat wara d-doża, b'70% tal-effett kronotropiku negattiv jintlaħaq fl-ewwel ġurnata. Jekk titkompla l-mediċina, ir-rata tat-taħbit tal-qalb terġa' lura għal-linja bażi fi żmien xahar. It-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb imqanqal b'fingolimod jista' jitreġġa' lura b'dożi parenterali jew b'isoprenaline. Intwera li meta salmeterol jittiehed man-nifs ikollu effett kronotropiku pożittiv ħafif. Bit-tnedija tal-kura b'fingolimod hemm zieda fil-kontraċezzjonijiet atrijali prematuri, imma m'hemmx zieda fir-rata tal-fibrillazzjoni/taħbit atrijali jew fl-arritmija jew ektopija ventrikulari. Il-kura b'fingolimod mhijiex assoċjata ma' tnaqqis fl-ammont ta' demm ippumpjat mill-qalb. Il-kura b'fingolimod ma taffettwax ir-reazzjonijiet awtonomiċi tal-qalb, inkluż il-varjazzjoni djurnali tar-rata tat-taħbit tal-qalb u r-reazzjoni għall-eżerċizzju.

S1P4 jista' jikkontribwixxi parzjalment fl-effett imma ma kienx ir-riċettur ewlieni responsabbli għad-deplezzjoni tal-limfoide. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni tal-bradikardija u l-vażokostrizzjoni kienu wkoll studjati *in vitro* fl-aorta u l-arterja koronarja ta' fniek tal-indi u fniek iżolati. Kien konkluz li l-bradikardija tista' sseħħ primarjament bl-attivazzjoni tal-kanal tal-potassju rettifikanti 'l ġewwa jew ta' kanal tal-K⁺ rettifikanti 'l ġewwa attivat bil-proteina G (IKACH/GIRK) u li l-vażokostrizzjoni jidher li sseħħ permezz ta' kinasi Rho u mekkaniżmu dipendenti mill-kalċju.

Il-kura b'fingolimod b'dożi singoli jew multipli ta' 0.5 u 1.25 mg għal ġimagħtejn mhijiex assoċjata ma' zieda li tidher fir-reżistenza tal-passaġġ respiratorju kif imkejjel b'FEV₁ u fir-rata tal-fluss espiratorju sfurzati (FEF) ta' 25-75. Madanakollu, dożi singoli ta' fingolimod ≥5 mg (10 darbiet aktar mid-doża rrakkomandata) huma assoċjati ma' zieda fir-reżistenza tal-passaġġ respiratorju dipendenti mid-doża. Il-kura b'fingolimod b'dożi multipli ta' 0.5, 1.25, jew 5 mg mhijiex assoċjata ma' diffikultà fl-ossiġenazzjoni jew ma' desaturazzjoni tal-ossiġnu minħabba eżerċizzju jew zieda fir-reazzjoni tal-passaġġ respiratorju għal metakolina. Pazjenti kkurati b'fingolimod għandhom reazzjoni normali tal-bronkodilataturi meta jiġbdu man-nifs il-beta-agonisti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' fingolimod dehret f'żewġ studji li evalwaw l-għoti ta' doża darba kuljum ta' 0.5 mg u 1.25 mg fingolimod lil pazjenti adulti bi sklerożi multipla b'rikaduti jew rikorrenti (RRMS). Iż-żewġ studji kienu jinkludu pazjenti adulti li kellhom ≥ 2 żewġ rikaduti fis-sentejn ta' qabel jew ≥ 1 rikaduta matul is-sena ta' qabel. L-Iskala Mwessgħa tal-Istat ta' Diżabbiltà (EDSS) kienet bejn 0 u 5.5. It-tielet studju li mmira l-istess popolazzjoni ta' pazjenti adulti tlesta wara r-registrazzjoni ta' fingolimod.

L-Istudju D2301 (FREEDOMS) kien studju randomizzat ta' sentejn f'Fażi III, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo u li sar fost 1,272 pazjent (n=425 b'0.5 mg, 429 b'1.25 mg, 418 bi placebo). Il-valuri medji tal-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età 37 sena, id-dewmien tal-marda 6.7 snin u l-punteġġ tal-EDSS 2.0. Ir-riżultati aħharin qed jidhru f'Tabella 1. Ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn id-doża ta' 0.5 mg u dik ta' 1.25 mg fejn jidhol kull *endpoint*.

Tabella 1 Studju D2301 (FREEDOMS): riżultati ewlenin

	Fingolimod 0.5 mg	Placebo
Endpoints kliniċi		
Ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (<i>endpoint</i> primarju)	0.18**	0.40
Perċentwali ta' pazjenti li ma reġgħux irkadew fi żmien 24 xahar	70%**	46%
Proporzjon bi 3 xhur ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabbiltà†	17%	24%
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.70 (0.52, 0.96)*	
Endpoints tal-MRI		
In-numru medju (il-medja) ta' leżjonijiet T2 godda jew li m'ihomx li kibru fuq medda ta' 24 xahar	0.0 (2.5)**	5.0 (9.8)
In-numru medju (il-medja) ta' leżjonijiet imsaħħa b'GD fl-24 xahar	0.0 (0.2)**	0.0 (1.1)
Il-bidla % medja (il-medja) fil-volum tal-moħħ fuq medda ta' 24 xahar	-0.7 (-0.8)**	-1.0 (-1.3)
† Il-progressjoni tad-diżabbiltà ddefinita bħala żieda ta' punt-1 fl-EDSS ikkonfermata 3 xhur wara.		
** p<0.001, *p<0.05 mqabbla mal-placebo		
L-analiżi tal- <i>endpoints</i> kliniċi kollha kienet maħsuba sabiex tingħata l-kura. L-analiżi tal-MRI użat sett ta' dejta evalwattiva.		

Pazjenti li temmew l-istudju ewlieni FREEDOMS li dam għaddej 24 xahar setgħu jidhlu fi studju ta' estensjoni *dose-blinded* (D2301E1) u jingħataw fingolimod. B'kollox, 920 pazjent daħlu (n=331 komplew fuq 0.5 mg, 289 komplew fuq 1.25 mg, 155 għaddej minn placebo għal 0.5 mg u 145 għaddej minn placebo għal 1.25 mg). Wara 12-il xahar (xahar 36), 856 pazjent (93%) kienu għadhom fl-istudju. Bejn l-24 u s-36 xahar, ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (APR) għall-pazjenti fuq 0.5 mg fingolimod fl-istudju ewlieni li baqgħu fuq 0.5 mg kienet ta' 0.17 (0.21 fl-istudju ewlieni). L-APR għal pazjenti li għaddej minn placebo għal 0.5 mg fingolimod kienet ta' 0.22 (0.42 fl-istudju ewlieni).

Ir-riżultati mqabbla dehru fi studju mtenni dwar fingolimod f'Fażi III randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo u li dam għaddej sentejn fost 1,083 pazjent (n=358 fuq 0.5 mg, 370 fuq 1.25 mg, 355 fuq placebo) b'RRMMS (D2309; FREEDOMS 2). Il-numri medji għall-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età 41 sena, tul ta' żmien tal-marda 8.9 snin, riżultat EDSS 2.5.

Tabella 2 Studju D2309 (FREEDOMS): riżultati ewlenin

	Fingolimod 0.5 mg	Plaċebo
Endpoints kliniċi		
Ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (<i>endpoint</i> primarju)	0.21**	0.40
Perċentwali ta' pazjenti li ma reġġhux irkadew fi żmien 24 xahar	71.5% **	52.7%
Proporzjon bi 3 xhur ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabbiltà† Proporzjon tal-periklu (95% CI)	25% 0.83 (0.61, 1.12)	29%
Endpoints tal-MRI		
In-numru medju (il-medja) ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li m'ihomx li kibru fuq medda ta' 24 xahar	0.0 (2.3)**	4.0 (8.9)
In-numru medju (il-medja) ta' leżjonijiet imsahha b'GD fl-24 xahar	0.0 (0.4)**	0.0 (1.2)
Il-bidla % medja (il-medja) fil-volum tal-moħħ fuq medda ta' 24 xahar	-0.71 (-0.86)**	-1.02 (-1.28)
† Il-progressjoni tad-diżabbiltà ddefinita bħala żieda ta' punt-1 fl-EDSS ikkonfermata 3 xhur wara. ** p<0.001 mqabbla mal-plaċebo L-analiżi tal- <i>endpoints</i> kliniċi kollha kienet maħsuba sabiex tingħata l-kura. L-analiżi tal-MRI użat sett ta' dejta evalwattiva.		

L-istudju D2302 (TRANSFORMS) kien studju randomizzat ta' sena f'Fażi III, *double-blind, double-dummy*, ikkontrollat b'mod attiv (interferon beta-1a) fost 1,280 pazjent (n=429 b'0.5 mg, 420 b'1.25 mg, 431 b'interferon beta-1a, 30 µg permezz ta' injezzjoni intramuskulari kull ġimgħa). Il-valuri medji tal-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età 36 sena, id-dewmien tal-marda 5.9 snin u l-punteġġ tal-EDSS 2.0. Ir-riżultati aħharin qed jidhru f'Tabella 3. Ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn id-doża ta' 0.5 mg u dik ta' 1.25 mg fir-rigward tal-punti ta' tmiem tal-istudju.

Tabella 3 Studju D2302 (TRANSFORMS): riżultati ewlenin

	Fingolimod 0.5 mg	Interferon beta-1a, 30 µg
Endpoints kliniċi		
Ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (<i>endpoint</i> primarju)	0.16**	0.33
Perċentwali ta' pazjenti li ma reġġhux irkadew fi żmien 12-il xahar	83% **	71%
Proporzjon bi 3 xhur ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabbiltà† Proporzjon tal-periklu (95% CI)	6% 0.71 (0.42, 1.21)	8%
Endpoints tal-MRI		
In-numru medju (il-medja) ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li m'ihomx li kibru fuq medda ta' 12-il xahar	0.0 (1.7)*	1.0 (2.6)
In-numru medju (il-medja) ta' leżjonijiet imsahha b'GD fit-12-il xahar	0.0 (0.2)**	0.0 (0.5)
Il-bidla % medja (il-medja) fil-volum tal-moħħ fuq medda ta' 12-il xahar	-0.2 (-0.3)**	-0.4 (-0.5)
† Il-progressjoni tad-diżabbiltà ddefinita bħala żieda ta' punt-1 fl-EDSS ikkonfermata 3 xhur wara. * p<0.01, ** p<0.001, imqabbel ma' interferon beta-1a		

L-analiżi tal-*endpoints* kliniċi kollha kienet maħsuba sabiex tingħata l-kura. L-analiżi tal-MRI użat sett ta' dejta evalwattiva.

Pazjenti li temmew l-istudju ewlieni TRANSFORMS li dam għaddej 12-il xahar setgħu jidhlu fi studju ta' estensjoni *dose-blinded* (D2302E1) u jingħataw fingolimod. B'kollox, 1,030 pazjent daħlu, madanakollu, tlieta minn dawn il-pazjenti ma ngħatawx trattament (n=356 komplew fuq 0.5 mg, 330 komplew fuq 1.25 mg, 167 għaddej minn interferon beta-1a għal 0.5 mg u 174 minn interferon beta-1a għal 1.25 mg). Wara 12-il xahar (xahar 24), 882 pazjent (86%) kienu għadhom fl-istudju. Bejn it-12 u l-24 xahar, l-APR għall-pazjenti fuq 0.5 mg fingolimod fl-istudju ewlieni li baqgħu fuq 0.5 mg kienet ta' 0.20 (0.19 fl-istudju ewlieni). L-APR għal pazjenti li għaddej minn interferon beta-1a għal 0.5 mg fingolimod kienet ta' 0.33 (0.48 fl-istudju ewlieni).

Ir-rizultati miġbura flimkien tal-Istudji D2301 u D2302 urew tnaqqis konsistenti u statistikament sinifikanti fir-rata ta' rikaduta annwalizzata meta mqabbel mal-komparatur fis-sottogruppi ddefiniti skont is-sess, l-età, it-terapija ta' qabel għall-isklerożi multipla, l-attività tal-marda jew il-livelli tad-dizabbiltà fil-linja bażi.

Aktar analiżi tad-dejta minn provi kliniċi turi effetti ta' kura konsistenti f'sottogruppi ta' pazjenti bi sklerożi multipla attiva ħafna li tirkadi u tbatti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dozi ta' fingolimod 0.25 mg jew 0.5 mg darba kuljum (doża magħzula skont il-piż tal-persuna u l-miżuri ta' espożizzjoni) ġew stabbiliti f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin sa <18-il sena bi sklerożi multipla li tirkadi u tbatti.

L-istudju D2311 (PARADIGMS) kien studju *double-blind, double-dummy*, ikkontrollat bl-attiv bi żmien flessibbli sa 24 xahar, b'215-il pazjent minn 10 snin sa <18-il sena (n=107 fuq fingolimod, 108 fuq interferon beta-1a 30 µg permezz ta' injezzjoni fil-muskoli darba fil-ġimgħa).

Il-valuri medjani għall-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età 16-il sena, dewmien medjan tal-marda 1.5 snin u punteġġ EDSS 1.5. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu fi stadju 2 Tanner jew oġġla (94.4%) u kienu >40 kg (95.3%). Kollox ma' kollox, 180 (84%) tal-pazjenti temmew il-fażi ewlenija tal-istudju dwar il-medicina (n=99 [92.5%] fuq fingolimod, 81 [75%] fuq interferon beta-1a). Ir-rizultati miksuba qed jidhru f'Tabella 4.

Tabella 4 Studju D2311 (PARADIGMS): riżultati ewlenin

	Fingolimod 0.25 mg jew 0.5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Endpoints kliniċi	N=107	N=107 [#]
Ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (<i>endpoint</i> primarju)	0.122**	0.675
Perċentwali ta' pazjenti li ma reġgħux irkadew fi żmien 12-il xahar	85.7**	38.8
Endpoints tal-MRI		
Ir-rata annwalizzata tan-numru ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li kibru dan l-aħħar	n=106	n=102
Medja aġġustata	4.393**	9.269
In-numri ta' leżjonijiet T1 imsaħħa b'GD kull <i>scan</i> fl-24 xahar	n=106	n=101
Medja aġġustata	0.436**	1.282
Ir-rata annwalizzata ta' atrofiġa fil-moħħ mil-linja bażi fl-24 xahar	n=96	n=89
L-anqas Valur Kwadru Medju	-0.48*	-0.80
# Pazjent wieħed randomizzat sabiex jirċievi injezzjoni ta' interferon beta-1a fil-muskoli ma kienx kapaċi jibla' l-medikazzjoni <i>double-dummy</i> u waqaf mill-istudju. Il-pazjent kien eskluż mis-sett ta' analiżi sħiħa u sigurtà.		
* p<0.05, ** p<0.001, imqabbel ma' interferon beta-1a.		
L-analiżijiet kollha tal- <i>endpoints</i> kliniċi kienu fis-sett ta' analiżi sħiħa.		

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tagħrif farmakokinetiku nkiseb minn voluntiera adulti b' saħħithom, minn pazjenti adulti bi trapjant tal-kliewi u minn pazjenti adulti bi sklerożi multipla.

Il-metabolit attivi farmakoloġikament huwa responsabbli għall-effikaċja hu fingolimod fosfat.

Assorbiment

L-assorbiment ta' fingolimod isir bilmod (t_{max} ta' 12-16 -il siegħa) u b' mod estensiv ($\geq 85\%$). Il-bijodisponibbiltà orali assoluta jidher hi ta' 93% (95% tal-intervall ta' kunfidenza: 79-111%). Il-konċentrazzjonijiet tad-demem fi stat stabbli jinkisbu fi żmien xahar jew xahrejn wara l-ġhoti tal-medicina darba kuljum u l-livelli ta' stat stabbli huma ta' madwar 10 darbiet akbar minn dawm ta' meta tingħata l-ewwel doża.

It-teħid tal-ikel ma jbidilx is- C_{max} jew l-espozizzjoni (AUC) ta' fingolimod. Fingolimod fosfat C_{max} naqas kemm kemm b'34% imma l-AUC ma nbidilx. Għaldaqstant, Fingolimod Accord jista' jittiehed mal-ikel jew le (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Fingolimod jitqassam b'qawwa fiċ-ċelloli l-homor tad-demem, bil-frazzjoni fiċ-ċelloli tad-demem ta' 86%. Fingolimod fosfat jgħaddi anqas fiċ-ċelloli tad-demem b' <17%. Fingolimod u fingolimod fosfat jintrabtu b'qawwa mal-proteini (>99%).

Fingolimod jinfirex b' mod estensiv fit-tessuti tal-ġisem b' volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 1,200±260 litru. Studju f'erba' individwi f' saħħithom li rċewew doża waħda ta' analoġu ta' fingolimod radjutikkettat b'iodo fil-vina, wera li fingolimod jippenetra fil-moħħ. Fi studju fi 13-il pazjent maskili bi sklerożi multipla li rċewew fingolimod 0.5 mg/jum, l-ammont medju ta' fingolimod (u fingolimod phosphate) fil-fluwidu seminali, fi stat stabbli, kien madwar 10,000 darba anqas mid-doża orali mogħtija (0.5 mg).

Bijotrasformazzjoni

Fingolimod jinbidel fil-bnedmin permezz ta' fosforilazzjoni stereoselettiva riversibbli tal-(S)-enantiomer attiv farmakoloġikament ta' fingolimod fosfat. Fingolimod jitneħħa bil-bijotrasformazzjoni ossidattiva katalizzata l-aktar permezz ta' CYP4F2 u possibbilment isoenzimi oħra u d-degradazzjoni sussegwenti ta' dawg li jixbhu lix-xaħmijiet aċidużi f' metaboliti inattivi. Kienet osservata wkoll formazzjoni ta' ċeramidi analogi mhux polari inattivi farmakoloġikament. L-enzim prinċipali involut fil-metabolizmu ta' fingolimod huwa identifikat parzjalment u jista' jkun jew CYP4F2 jew CYP3A4.

Wara l-ġħoti ta' doża singola ta' [¹⁴C] fingolimod, il-komponenti ewlenin relatati ma' fingolimod fid-dem, kif jidher mis-sehem tagħhom fl-AUC sa 34 jum wara d-doża tal-komponenti radjummarkati kollha, huma l-fingolimod innifsu (23%), il-fingolimod fosfat (10%), il-metaboliti inattivi (M3 metabolit tal-aċidu karbossiliku (8%), M29 metabolit taċ-ċeramidi (9%) u M30 metabolit taċ-ċeramid (7%)).

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' fingolimod mid-dem hi ta' 6.3 ± 2.3 l/h, u l-medja tal-*half-life* ta' eliminazzjoni terminali apparenti ($t_{1/2}$) hi ta' 6-9 ijiem. Il-livelli ta' fingolimod u fingolimod fosfat fid-dem jonqsu b'mod paralleli fil-fażi terminali, li jwassal għal *half-lives* simili għat-tnejn li huma.

Wara li tinghata mill-halq, madwar 81% tad-doża tgħaddi bil-mod il-mod mal-awrina bhala metaboliti inattivi. Fingolimod u fingolimod fosfat ma jgħaddux shaħ mal-awrina imma jiffurmaw il-komponenti ewlenin tal-ippurġar, b'ammonti li jirrapprezentaw anqas minn 2.5% ta' kull doża. Wara 34 jum, l-irkupru tad-doża mogħtija huwa ta' 89%.

Linearità

Il-konċentrazzjonijiet ta' fingolimod u fingolimod fosfat jiżdiedu b'manjiera li tidher li tiddependi mid-doża mogħtija wara sensiela ta' doži mogħtija kuljum ta' 0.5 mg u 1.25 mg.

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Sess, etniċità u indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetiċi ta' fingolimod u fingolimod fosfat huma l-istess fl-irġiel u n-nisa, f'pazjenti ta' oriġini etnika differenti, jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn ħafif għal gravi.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat, jew gravi (klassi A, B u C ta' Child-Pugh), ma deher l-ebda tibdil fis- C_{max} ta' fingolimod, imma l-AUC ta' fingolimod żdied bi 12%, 44%, u 103% rispettivament. F'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh), is- C_{max} ta' fingolimod fosfat niżel bi 22% u l-AUC ma nbidilx b'mod sostanzjali. Il-farmakokinetiċi ta' fingolimod fosfat ma ġewx evalwati f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Il-*half-life* apparenti tal-eliminazzjoni ta' fingolimod ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied, imma tittawwal b'madwar 50% f'pazjenti b'indeboliment moderat jew gravi tal-fwied.

Fingolimod m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh) (ara sezzjoni 4.3). Fingolimod għandu jinghata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni anzjana

L-esperjenza klinika u l-informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti ta' aktar minn 65 sena huma limitati. Fingolimod Accord għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriki (minn 10 snin 'il fuq), il-konċentrazzjonijiet ta' fingolimod-fosfat jiziedu b'manjera apparenti proporzjonalment għad-doża bejn 0.25 mg u 0.5 mg.

Il-konċentrazzjoni ta' fingolimod-fosfat fi stat wieqaf hi ta' madwar 25% anqas f'pazjenti pedjatriki (minn 10 snin 'il fuq) wara l-għoti ta' 0.25 mg jew 0.5 mg fingolimod kuljum imqabbel mal-konċentrazzjoni f'pazjenti adulti ttrattati b'fingolimod 0.5 mg darba kuljum.

M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti pedjatriki taħt l-10 snin.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' qabel l-użu kliniku ta' fingolimod kien evalwat fil-ġrieden, il-firien, il-klieb u fix-xadini. L-organi ewlenin milquta kienu s-sistema limfatika (limfopenija u atrofiya limfatika), il-pulmuni (żieda fil-piż, ipertrofiya tal-muskoli lixxi tal-konnessjoni bronkoalveolari), u l-qalb (effett kronotropiku negattiv, żieda fil-pressjoni tad-dem, tibdiliet perivaskulari u diġenerazzjoni mijokardijaka) f'bosta speċi; il-vini tad-dem (vaskulopatija) fil-firien biss b'doži ta' 0.15 mg/kg u aktar waqt studju ta' sentejn, li jirrappreżenta madwar 4 darbiet il-margini msejsa fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 0.5 mg kuljum.

Ma dehrx li kien hemm evidenza ta' karċinoġenicità matul bjoanalizi ta' sentejn fil-firien mogħtija doži mill-ħalq ta' fingolimod sal-ogħla doża ttollerata ta' 2.5 mg/kg, li tirrappreżenta margni ta' madwar 50 darba msejsa fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 0.5 mg. Madanakollu, matul studju fuq il-ġrieden li dam sentejn, dehret żieda fl-inċidenza ta' tumuri malinni tal-limfoma b'doži ta' 0.25 mg/kg u aktar, li tirrappreżenta margni ta' madwar 6 darbiet aktar imsejsa fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 0.5 mg.

Fingolimod la kien mutaġeniku u lanqas klastoġeniku waqt l-istudji fuq l-annimali.

Fingolimod ma kellu l-ebda effett fuq l-ammont/il-motilità tal-isperma jew fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa sa l-ogħla doża ttestjata (10 mg/kg), li tirrappreżenta margni ta' madwar 150 darba aktar imsejsa fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 0.5 mg.

Fingolimod kien teratoġeniku fil-firien meta mogħtija doži ta' 0.1 mg/kg jew aktar. L-espożizzjoni għall-medicina fil-firien mogħtija din id-doża kienet l-istess għal dik fil-pazjenti mogħtija d-doża terapewtika (0.5 mg). L-aktar malformazzjonijiet vixxerali komuni fil-fetu kienu jinkludu truncus arteriosus persistenti u difett fis-septum ventrikulari. Il-potenzjal teratoġeniku fil-fniek ma setax ikun evalwat b'mod shiħ, madanakollu dehret żieda fil-mortalità embrijufetali b'doži ta' 1.5 mg/kg jew aktar, u deher tnaqqis fil-feti vijabbli kif ukoll dewmien fit-*tkabbir* tal-fetu meta mogħtija doża ta' 5 mg/kg. L-espożizzjoni għall-medicina fil-fniek mogħtija dawn id-doži kienet l-istess għal dik fil-pazjenti.

Fil-firien, is-sopravivenza tal-frieh tal-ġenerazzjoni F1 niżlet fl-ewwel żmien wara t-twelid wara li ngħataw doži li ma kkawżawx tossicità fl-omm. Madanakollu, il-piż, l-iżvilupp, l-imġiba, u l-fertilità ta' F1 ma kenux affettwati mill-kura b'fingolimod.

Fingolimod għadda mal-ħalib tal-omm f'annimali kkurati huma u jreddgħu b'konċentrazzjonijiet ta' bejn darbtejn u tliet darbiet ogħla minn dawk misjuba fil-plażma materna. Fingolimod u l-metaboliti tiegħu għaddew mill-barriera plaċentali ta' fniek tqal.

Studji fuq annimali żgħar fl-età

Riżultati minn żewġ studji dwar l-effett tossiku fuq firien żgħar fl-età wrew effetti ħfief fuq ir-rispons newroattitudinali, dewmien tal-maturazzjoni sesswali u tnaqqis fir-rispons immuni għal stimolazzjonijiet imtennija b'*keyhole limpet haemocyanin* (KLH), li ma kenux meqjusa avversi. Kollox ma' kollox, l-effetti minħabba t-trattament ħlief għat-tibdiliet fid-densità tal-minerali fl-

għadam u d-diffikultà newroattitudinali (tnaqqs fir-rispons minn hasda udittiva) osservati b' doži ta' 1.5 mg/kg jew aktar f' annimali ta' età żgħira u n-nuqqas ta' ipertrofija muskulari lixxa fil-pulmun ta' firien ta' età żgħira.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-mili tal-kapsula

Lamtu ġelatinizzat minn qabel
Sterat tal-manjeżju

Il-qafas tal-kapsula

Ġelatina
Dijossidu tat-titanju (E171)
Ossidu tal-ħadid isfar (E172)

Il-linka għall-istampar

Shellac (E904)
Glikol tal-propilen(E1520)
Idrossidu tal-potassju
Ossidu tal-ħadid iswed (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f' temperatura taħt 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

PVC/PVDC/pakketti b' folji tal-aluminju b'7, 28 jew 98 kapsula iebsa.
PVC/PVDC/pakketti b'folji pperforati tal-aluminju li fihom 7 x 1, 28 x 1 jew 98 x 1 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

08039 Barcelona,
Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1450/001-006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta 'Ġunju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma' Fingolimod Accord jitpoġġa fis-suq għall-ewwel darba f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' tqassim, u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti (NCA).

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru (MS) fejn Fingolimod Accord titpoġġa fis-suq, it-tobba kollha li beħsiebhom jiktbu riċetta għal Fingolimod Accord jingħatalhom Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tobba mġedded, li jinkludi:

1. Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC);
2. Ċekjatura għall-pazjenti adulti u pedjatriċi, li t-tabib irid jikkunsidra qabel jikteb riċetta għal Fingolimod Accord;
3. Il-gwida għall-Pazjent / Ġenitur / Kuratur, li trid tingħata lill-pazjenti kollha, lill-ġenituri tagħhom (jew rappreżentanti legali), u lill-kuraturi sabiex tingħatalhom;
4. Il-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala, li trid tingħata lill-pazjenti kollha, lill-ġenituri tagħhom (jew rappreżentanti legali), u lill-kuraturi, skont kif japplika.

Ċekjatura għat-tabib

Iċ-ċekjatura għat-tabib għandu jkollha dawn il-messaġġi prinċipali li ġejjin:

- Rekwiziti tal-monitoraġġ mat-tnedija tat-ttrattament:

Qabel l-ewwel doża

- Aghmel ECG fil-linja bażi qabel l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord.
- Kejjel il-pressjoni tad-demem qabel l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord.
- Aghmel test tal-funzjoni tal-fwied, inkluż tat-transaminases u l-bilirubina, qabel ma (fi żmien 6 xhur) jinbeda t-ttrattament.
- Aghmel evalwazzjoni oftalmoloġika qabel ma jibda jingħata ttrattament b'Fingolimod Accord f'pazjenti b'dijabete mellitus jew bi storja ta' uveitis.
- Irid ikun ikkonfermat test negattiv tat-tqala qabel ma jitnieda t-ttrattament.

Sa 6 sigħat wara l-ewwel doża

- Immonitorja l-pazjent għal 6 sigħat wara li nġhatat l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord għal sinjali u sintomi ta' bradikardija, inkluż evalwazzjoni kull siegħa tal-polz u l-pressjoni tad-demem. Hu rakkomandat monitoraġġ kontinwu b'ECG (f'hin reali);
- Aghmel ECG malli jintemmu s-6 sigħat tal-perjodu ta' monitoraġġ.

>6 sa 8 sigħat wara l-ewwel doża

- Jekk, wara li jkunu għaddew is-6 sigħat, ir-rata tat-taħbit tal-qalb tkun fl-inqas valur tagħha wara li tingħata l-ewwel doża, estendi l-monitoraġġ tat-taħbit tal-qalb għal mill-inqas sagħtejn oħra u sakemm ir-rata tat-taħbit tal-qalb ma terġax togħla.

- Rakkomandazzjonijiet biex jitnieda mill-ġdid it-terapija b'Fingolimod Accord wara twaqqif tat-ttrattament:

Hu rakkomandat l-istess monitoraġġ li sar dakinhar tal-ewwel doża mat-tnedija tat-ttrattament meta t-ttrattament jitwaqqaf għal:

- Ġurnata jew aktar matul l-ewwel ġimagħtejn ta' ttrattament; o Aktar minn 7 ijiem matul l-ewwel tliet jew erba' ġimgħat ta' ttrattament; o Aktar minn ġimagħtejn matul l-ewwel xahar ta' ttrattament.

- Rakkomandazzjoni għal monitoraġġ għal matul il-lejl wara l-ewwel doża (jew jekk il-monitoraġġ tal-ewwel doża japplika matul it-tnedija mill-ġdid tat-ttrattament):

- Estendi l-monitoraġġ tar-rata tat-taħbit tal-qalb għal mill-inqas matul il-lejl f'ċentru mediku u sakemm ma jgħaddux is-sitwazzjonijiet f'pazjenti li jeħtieġu intervent

- farmakologiku matul il-monitoraġġ waqt it-tnedija/it-tnedija mill-ġdid tat-trattament. Irrepeti l-monitoraġġ tal-ewwel doża wara t-tieni doża ta' Fingolimod Accord;
- Estendi l-monitoraġġ tar-rata tat-taħbit tal-qalb għal mill-inqas matul il-lejl f'ċentru mediku u sakemm ma jgħaddux is-sitwazzjonijiet f'pazjenti:
 - B'imblokk tal-AV fit-tielet livell li jseħh fi kwalunkwe mument;
 - Fejn malli għaddew is-6 sigħat:
 - a. Ir-rata tat-taħbit tal-qalb <45 bpm, <55 bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq, jew <60 bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin sa taħt it-12-il sena;
 - b. Imblokk ġdid tal-AV tat-tieni livell jew oghla;
 - c. Intervall tal-QTc ≥500 msek.
 - Fingolimod Accord hu kontraindikata għal pazjenti:
 - B'sindrome tal-immunodeficienza magħruf.
 - Pazjenti li għandhom riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi, fosthom pazjenti immunokompromessi (fosthom dawk li bħalissa qed jirċievu terapija immunosuppressivi jew dawk immunokompromessi minhabba terapija mghoddija).
 - B'infezzjonijiet attivi gravi, infezzjonijiet kroniċi attivi (epatite, tuberkulozi).
 - B'tumuri malinni attivi magħrufa.
 - B'indeboliment qawwi tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).
 - Li fl-aħħar 6 xhur kellhom infart mijokardjaku (MI), angina pectoris instabbli, puplesija/attakk iskemiku tranzitorju (TIA), insuffiċjenza tal-qalb dekompensata (li teħtieġ trattament fl-isptar), jew insuffiċjenza tal-qalb fi klassi III/IV skont in-New York Heart Association (NYHA).
 - B'aritmija tal-qalb gravi li jeħtieġu trattament għal kontra l-aritmija bi prodotti mediċinali għal kontra l-aritmija ta' klassi Ia jew klassi III.
 - B'imblokk atrioventrikulari (AV) b'Mobitz tip II tat-tieni grad jew imblokk AV tat-tielet grad, jew li għandhom is-sindrome tas-sinus marid, jekk ma jilbsux *pacemaker*.
 - Pazjenti b'intervall tal-QTc fil-linja bażi ta' ≥500 msek.
 - Nisa tqal u nisa li jistgħu johorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.
 - B'sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva.
 - Fingolimod Accord mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b':
 - Imblokk tal-qalb sinoatrijali
 - Prolungament tal-QTc >470 msek (nisa adulti), QTc >460 msek (nisa pedjatriċi) jew ta' >450 msek (irġiel adulti u pedjatriċi);
 - Storja ta' arrest kardijaku
 - Apnea qawwija tal-irqad
 - Storja ta' bradikardija sintomatika
 - Storja ta' sinkope rinkorrenti
 - Pressjoni għolja mhux ikkontrollata

Jekk it-trattament b'Fingolimod Accord jitqies f'dawn il-pazjenti l-benefiċċji mbassra għandhom jегħlbu r-riskji li jista' jkun hemm u wieħed għandu jikkonsulta kardjologu biex jiddetermina monitoraġġ xieraq, huwa rrakkomanda li jkun hemm għall-inqas estensjoni tal-monitoraġġ matul il-lejl.
 - Fingolimod Accord mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti li jieħdu mediċini li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb. Jekk it-trattament b'Fingolimod Accord jitqies f'dawn il-pazjenti l-benefiċċji mbassra għandhom jегħlbu r-riskji li jista' jkun hemm u wieħed għandu jikkonsulta kardjologu sabiex jgħaddi għal terapija li ma tbaxx ir-rata tat-taħbit tal-qalb jew, jekk jista' jkun, sabiex ikun iddeterminat monitoraġġ xieraq. Hu rrakkomandat li għall-inqas ikkun hemm estensjoni tal-monitoraġġ għal matul il-lejl.
 - Fingolimod Accord jnaqqas l-ammonti ta' limfoċiti periferali fid-dem. Għandu jkun iċċekkjat u mmonitorat l-ammont ta' limfoċiti periferali (CBC) fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trattament (fi żmien 6 xhur jew wara t-twaqqif tat-terapija ta' qabel) b'Fingolimod Accord u

waqtu. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk l-ammont ta' limfociti hu kkonfermat li hu $<0.2 \times 10^9/L$. Għandha tingħata d-doża approvata ta' 0.5 mg darba kuljum (jew 0.25 mg darba kuljum f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin 'il fuq b'piz ta' ≤ 40 kg) meta terga' tibda Fingolimod Accord. Reġimi ta' doži oħrajn ma għewx approvati.

- Fingolimod Accord għandu effett immunosuppressiv li jippreddisponi pazjenti għal riskju ta' infezzjoni, li jinkludi infezzjonijiet opportunistiċi li jistgħu jkunu fatali, u riskju miżjud li tiżviluppa limfomi (li jinkludu mikoži fungoidi) u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikulari dawk tal-gilda. Is-sorveljanza għandha tinkludi viġilanza kemm għal tumuri malinni tal-gilda u għal mikoži fungoidi. It-tobba għandhom jiċċekkjaw kif jixraq lill-pazjenti, b'mod speċjali lil dawk li għandhom kundizzjonijiet varji fl-istess hin jew fatturi magħrufa, fosthom terapija immunosuppressiva mgħoddija. Jekk hemm suspett ta' dan ir-riskju, wiehed għandu jqis li t-tabib iwaqqaf it-trattament skont każijiet individwali.
 - It-tnedija tat-trattament f'pazjenti b'infezzjoni attiva qawwija għandu jittardja sakemm ma tgħaddix l-infezzjoni. Għandu jitqies twaqqif tat-trattament matul infezzjonijiet. Terapiji anti-neoplastiċi, immunomodulatorji jew immunosoppressivi m'għandhomx jingħataw flimkien minhabba r-riskju ta' effetti addittivi fuq is-sistema immuni. Għall-istess raġuni, deċiżjoni dwar l-użu ta' kura fit-tul fl-istess waqt b'kortikosteroidi għandha tittiehed wara konsiderazzjoni b'attenzjoni.
 - Huwa rrakkomandat li wiehed għandu joqgħod attent għal karċinoma taċ-ċellula bażali u neoplażmi oħrajn fil-gilda, inkluż melanoma malinna, karċinoma taċ-ċellula skwamuża, is-sarkoma ta' Kaposi u l-karċinoma taċ-ċellula Merkel, u li ssir evalwazzjoni medika tal-gilda qabel it-tnedija tat-trattament u mbagħad kull 6 sa 12-il xahar filwaqt li jitqies il-gudizzju kliniku. Il-pazjenti għandhom ikunu riferuti għand dermatologu f'każ li jkun hemm suspett li qed jidhru xi feriti. Il-pazjenti għandhom jitwisew kontra espożizzjoni għar-raġġi tax-xemx mingħajr protezzjoni. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jingħataw fototerapija fl-istess hin b'radjazzjoni UV-B jew fotokemjoterapija PUVA
- Wiehed għandu jgħarraf lill-pazjenti li għandhom jirrapportaw sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet immedjatament lit-tabib tagħhom matul u sa l-ewwel xahrejn wara t-trattament b'Fingolimod Accord.
 - Għandha titwettag evalwazzjoni dijanjostika minnufih ta' pazjenti b'sintomi jew sinjali konsistenti mal-enċefalite, meningite jew meningoenċefalite; għandu jinbeda trattament xieraq, jekk din tfeġġ. Waslu rapport ta' meningite kriptokokkali (kultant fatali) wara madwar sentejn u 3 snin mit-trattament, minkejja li mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatti mad-dewmien tat-trattament.
 - Każijiet serji, ta' periklu għall-hajja, u kultant fatali ta' enċefalite, meningite jew meningoenċefalite kkawżati mill-virus tal-herpes simplex (HSV, herpes simplex virus) u VZV kienu rrapportati waqt trattament b'Fingolimod Accord.
 - Waslu rapporti ta' meningite kriptokokkali (kultant fatali) wara madwar sentejn u 3 snin mit-trattament, minkejja li mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatta mad-dewmien tat-trattament.
- Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) sehħew wara madwar sentejn u 3 snin minn trattament ta' monoterapija, minkejja li mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatta mad-dewmien tat-trattament. It-tobba għandhom ikunu viġilanti għal sintomi kliniċi jew sejbiet mill-MRI li

jissuġġerixxu PML. Jekk hemm suspett ta' PML, it-trattament b'Fingolimod Accord għandu jitwaqqaf sakemm ma tkunx eskluża PML.

- Kienu rrapportati infezzjoni bil-*virus* tal-papilloma uman (HPV), fosthom papilloma, displasija, felul u kanċer relatat mal-HPV, wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Hu rakkomandat li jsir *screening* għall-kanċer, inkluż test Pap, u jingħata tilqim kontra kanċer relatat mal-HPV lill-pazjenti, skont dak li titlob il-kura.
- Ispesifika rakkomandazzjonijiet dwar tilqim għal pazjenti li qed jibdew jieħdu trattament b'Fingolimod Accord.
 - Iċċekkja l-qagħda tal-antikorp tal-*virus* tal-variċella zoster (VSV) f'pazjenti mingħajr storja kkonfermata ta' ġidri r-riħ minn professjonist mill-qasam tal-kura tas-saħħa jew dokumentazzjoni ta' kors shiħ ta' tilqim kontra l-ġidri r-riħ. Jekk negattiv, huwa rakkomandat kors shiħ ta' tilqim bit-tilqima tal-variċella u t-trattament għandu jinbeda xahar tard sabiex ikun hemm żmien halli t-tilqima jkollha effett shiħ.
- Wieħed għandu jikkunsidra evalwazzjoni kompluta oftalmologika:
 - 3-4 xhur wara t-tnedija tat-terapija b'Fingolimod Accord sabiex jinstabu minn kmieni sinjali ta' nuqqas ta' vista minhabb edema makulari b'rabta mal-medicina;
 - Matul it-trattament b'Fingolimod Accord f'pazjenti b'dijabete mellitus jew bi storja ta' uveitis.
- Fingolimod Accord hu teratogeniku. Huwa kontraindikant għal nisa li jistgħu joħorġu tqal (inkluż adolexxenti) li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva u għal nisa tqal.
 - Għandu jkun ikkonfermat test tat-tqala b'riżultat negattiv qabel ma jitnieda t-trattament, u għandu jibqa' jsir kull tant żmien skont kif jixraq.
 - Nisa li jistgħu joħorġu tqal, inkluż nisa adolexxenti, il-ġenituri tagħhom (jew ir-rappreżentanti legali), u l-kuraturi, għandhom jingħataw pariri qabel it-tnedija tat-trattament u wara b'mod regolari dwar ir-riskju serji ta' Fingolimod Accord għall-fetu, bl-għajnuna tal-kartuna tal-pazjenti speċifikament dwar it-tqala.
 - Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u sa xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament.
 - Waqt li jkunu għaddejnin bit-trattament, in-nisa ma jridux joħorġu tqal. Jekk mara toħroġ tqala waqt it-trattament, Fingolimod Accord għandu jitwaqqaf. Meta titwaqqaf it-terapija b'Fingolimod Accord minhabba tqala jew biex dak li jkun iħejji għal tqala, wieħed għandu jqis il-possibbiltà li l-attività tal-marda terġa' tfigg. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ħżiana fuq il-fetu b'rabta mat-trattament b'Fingolimod Accord u għandhom jitwettqu eżamijiet ultrasonografici.
 - Fingolimod Accord għandu jitwaqqaf xahrejn qabel ma tippjana tqala.
- Xi każijiet ta' falliment akut tal-fwied li jeħtieġu trapjant tal-fwied u ħsara klinikament sinifikanti fil-fwied kienu rrapportati. Għalhekk, il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata b'attenzjoni.
 - Qabel il-bidu tat-trattament, il-livelli riċenti (jiġifieri fl-aħħar 6 xhur) ta' transaminase u bilirubina għandhom ikunu disponibbli;
 - Waqt it-trattament, fin-nuqqas ta' sintomi klinici, it-transaminases tal-fwied u l-bilirubina fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati fix-xhur 1, 3, 6, 9 u 12 mat-terapija u perjodikament wara dan sakemm ikunu għaddew xahrejn minn meta twaqqaf Fingolimod Accord;

- Waqt it-trattament, fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, jekk it-transaminases tal-fwied ikunu ikbar minn 3 iżda inqas minn 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) minghajr żieda fil-bilirubina fis-serum, monitoraġġ aktar frekwenti, inkluż il-kejl tal-bilirubina fis-serum u tal-alkaline phosphatase (ALP) għandu jiġi istitwit sabiex jiġi determinat jekk qedx isehħu żidiet oħra u sabiex jiġi deċifrat jekk hemmx etjoloġija alternattiva tad-disfunzjoni tal-fwied preżenti. Jekk it-transaminases tal-fwied huma mill-inqas 5 darbiet il-ULN jew mill-inqas 3 darbiet il-ULN assoċjat ma' kwalunkwe żieda fil-bilirubina fis-serum, Fingolimod Accord għandu jitwaqqaf. Il-monitoraġġ tal-fwied għandu jitkompla. Jekk il-livelli fis-serum jergġu lura għan-normal (inkluż jekk tiġi skoperta kawża alternattiva tad-disfunzjoni tal-fwied), Fingolimod Accord jista' jerga' jinbeda abbażi ta' valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent.
- Għandha tinghata d-doża approvata ta' 0.5 mg kuljum (jew 0.25 mg darba kuljum lil pazjenti pedjatriċi minn 10 snin 'il fuq b'piż ta' ≤40 kg). Regimi ta' doži oħrajn ma' għewx approvati.
- Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien osservat, għalkemm rari, tħarrix gravi tal-marda f'uhud mill-pazjenti li waqfu jiehdu Fingolimod Accord. Wieħed għandu jqis il-possibbiltà li jerga' jkun hemm attività għolja u b'mod eċċezzjonali tal-marda.
- Kienu rrapportati każijiet ta' aċċessjoni, fosthom qagħda epilettika. It-tobba għandhom joqogħdu attenti għall-aċċessjonijiet, b'mod speċjali f'dawk il-pazjenti li diġà għandhom kundizzjonijiet jew li diġà għandhom storja jew li għandhom storja ta' epilessija fil-familja.
- It-tobba għandhom jergġu jevalwaw fuq bażi annwali l-benefiċċju tat-trattament b'Fingolimod Accord għal xi riskji f'kull pazjent, b'mod speċjali fil-pazjenti pedjatriċi.
- It-tobba għandhom jipprovdu lill-pazjenti/ġenituri/kuraturi gwida għall-pazjenti/ġenituri/kuraturi u l-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala.

Il-profil ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kollox ma' kollox jixbah 'il dak fl-adulti u għaldaqstant it-twissijiet u l-prekawzjonijiet għall-adulti jgħoddu wkoll għall-pazjenti pedjatriċi.

B'mod speċifiku fejn jidhlu pazjenti pedjatriċi, it-tobba għandhom ukoll:

- Jevalwaw l-istadji Tanner u jkejlu l-għoli u l-piż bhala parti mill-kura standard;
- Iwettqu monitoraġġ kardjovaskulari;
- Jiehdu l-prekawzjonijiet meta tinghata l-ewwel doża / il-pazjenti jaqilbu minn doża ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum, minhabba li jista' jkun hemm bradiaritmija;
- Jiċċekkjaw il-pazjent għal sinjali u sintomi ta' dipressjoni u ansjetà;
- Jişhqu l-importanza li l-pazjenti jimxu mal-medikazzjoni u ma jużawhiex hażin, b'mod speċjali fejn jidhol it-twaqqif tat-trattament u l-htieġa li jerga' jsir monitoraġġ kardjovaskulari;
- Jişhqu l-effetti immunosuppressivi ta' Fingolimod Accord;
- Jikkunsidraw skeda ta' tilqim komplut qabel ma jinbeda Fingolimod Accord;
- Jipprovdu gwida dwar kif għandhom jimmonitorjaw l-aċċessjonijiet.

Gwida għall-Pazjent / Ġenitur / Kuratur

Il-gwida għal pazjent/ġenitur/kuratur għandu jkollha dawn il-messaġġi prinċipali li ġejjin:

- X'inhu Fingolimod Accord u kif jaħdem'
- X'inhu sklerozi multipla;
- Il-pazjenti għandhom jaqraw il-fuljett ta' tagħrif sew qabel ma jibdedw it-trattament u għandhom iżommuh f'każ li jkollhom bżonn jirreferu għalih mill-ġdid waqt it-trattament;
- Il-htieġa li jirrapportaw reazzjonijiet avversi;
- Il-pazjenti għandu jsirilhom ECG fil-linja bażi u titkejjel il-persjoni tad-demmi qabel jibdedw jirċievu Fingolimod Accord;

- Għandu jkun hemm monitoraġġ tar-rata tat-taħbit tal-qalb għal 6 sigħat wara l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord inkluż evalwazzjonijiet tal-polz u l-pressjoni tad-demem kull sigħa. Tista' ssir evalwazzjoni tal-pazjenti permezz ta' ECG kontinwu matul l-ewwel 6 sigħat. Għandu jsir ukoll ECG fis-6 sigħa u, f'xi ċirkustanzi, il-monitoraġġ jista' jinvolvi li jibqgħu għall-osservazzjoni għal matul il-lejl;
 - Il-pazjenti għandhom isejhu t-tabib tagħhom f'każ li jitwaqqaf it-trattament minhabba li jkun meħtieġ li jitwettaq monitoraġġ bħalma sar fil-każ tal-ewwel doża, u dan jiddependi skont kemm idum it-twaqqif u jgħaddi żmien sa ma jinbeda t-trattament b'Fingolimod Accord;
 - Il-pazjenti għandhom jirrapportaw minnufih tas-sintomi li jindikaw rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bħalma huma sturdament, mejt, dardir jew palpitazzjonijiet) war l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord.
 - Fingolimod Accord mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'mard kardijaku jew għal dawk li jieħdu medicini oħrajn magħrufa li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb, u dawn għandhom jgħarrfu lil kwalunkwe tabib li jaraw li qed jingħata trattament b'Fingolimod Accord;
- Is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni, li għandhom jiġu rrapportati minnufih lit-tabib li kiteb il-medicina matul u sa l-ewwel xahrejn wara t-trattament b'Fingolimod Accord, inkluż dan li ġej:
- Uġiġh ta' ras akkumpanjat minn ebusija fl-għonq, sensitività għad-dawl, deni, sintomi jixbhu dawk tal-influenza, nawsja, raxx, ħruq ta' Sant'Antnin u/jew konfużjoni jew aċċessjonijiet (attakki ta' puplesija) (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' meningite u/jew enċefalite, ikkawżati minn infezzjoni fungali jew virali);
 - Sintomi bħal dgħufija, bidliet fil-vista, jew sintomi ġodda/li jiggravaw ta' MS (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva [PML, progressive multifocal leukoencephalopathy]).
- It-tabib li kiteb il-medicina se jevalwa l-bżonn li jsir *screening* għall-kanċer, inkluż test Pap, u jagħti tilqim kontra l-kanċer relatat mal-HPV, skont dak li titlob il-kura.
 - Wiehed għandu jirrapporta kwalunkwe sintomu ta' nuqqas ta' vista minnufih lit-tabib matul u sa l-ewwel xahrejn wara t-trattament b'Fingolimod Accord.
 - Fingolimod Accord hu teratogeniku. Nisa li jistgħu joħorġu tqal, inkluż nisa adolexxenti, għandhom:
 - Ikunu mgħarrfa qabel it-tnedija tat-trattament u wara b'mod regolari mit-tabib tagħhom dwar ir-riskji serji ta' Fingolimod Accord għall-fetu, u dwar il-fatt li huwa kontraindikata għal nisa tqal u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva, bl-ghajjnuna tal-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala;
 - Ikollhom test tat-tqala negattiv, qabel ma jinbeda Fingolimod Accord;
 - Ikunu qed jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u għal mill-inqas l-ewwel xahrejn wara li jkunu waqfu jieħdu t-trattament b'Fingolimod Accord.
 - Jirrapportaw minnufih lit-tabib li kitbilhom il-medicina kull tqala (bi ħsieb jew le) matul u għall-ewwel xahrejn wara li jkunu waqfu jieħdu t-trattament b'Fingolimod Accord.
 - Għandu jsir test tal-funzjoni tal-fwied qabel it-tnedija tat-trattament; għandu jitwettaq monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied fix-xhur 1, 3, 6, 9 u 12 matul it-terapija b'Fingolimod Accord u wara minn żmien għal żmien, sa xahrejn wara li jitwaqqaf Fingolimod Accord. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tabib tagħhom jekk jinnotaw sfurija tal-ġilda tagħhom jew tal-abjad ta' għajnejhom, awrina skura f'mod mhux normali, uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-parti tal-istonku, għeja, ihossuhom inqas bil-ġuħ mis-soltu jew nawsja u rimettar mhux spjegati, għaliex dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fil-fwied;
 - Ġew irrappurtati kancers tal-ġilda f'pazjenti bi sklerozi multipla ttrattati b'Fingolimod Accord. Kelleminnufih lit-tabib tiegħek jekk tinnota kwalunkwe boċċa fil-ġilda (eż. boċċa tleqq, lewn il-perla), irqajja' jew feriti miftuħa li ma jfiqqux fi żmien ġimgħat. Is-sintomi tal-kanċer tal-ġilda jistgħu jinkludu tkabbir mhux normali jew tibdil fit-tessut tal-ġilda (eż. felul mhux tas-soltu) b'tibdil fil-kulur, forma jew qies matul iż-żmien;
 - Li jista' jkun hemm aċċessjoni. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk għandek storja mgħoddija jew storja fil-familja ta' epilessija;
 - Li meta twaqqaf it-terapija b'Fingolimod Accord jista' jwassal sabiex l-attività tal-marda terġa' lura. It-tabib tiegħek se jiddeciedi jekk għandux jibqa' jiċċekkjak u kif wara li twaqqaf Fingolimod Accord.

B'mod speċifiku għall-pazjenti Pedjatriċi:

Għandu jitqies dan li ġej:

- It-tobba għandhom jevalwaw l-istadji Tanner u jkejlu l-għoli u l-piż bħala parti mill-kura standard;
- Jieħdu l-prekawzjonijiet meta tingħata l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord u meta l-pazjenti jaqilbu minn doża ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum;
- Hu magħruf li d-dipressjoni u l-ansjetà jseħhu b'aktar frekwenza fost il-popolazzjoni bi sklerozi multipla u ġew irrappurtati wkoll f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Fingolimod Accord;
- Jipprovdu monitoraġġ kardijaku;
- Il-pazjenti għandhom jimxu mal-medikazzjoni u ma jużawhiex hażin, b'mod speċjali fejn jidhol it-twaqqif tat-trattament, u l-ħtieġa li jerga' jsir monitoraġġ kardjovaskulari;
- Sinjali u sintomi ta' infezzjoni;
- Jiprovdu monitoraġġ tal-aċċessjonijiet.

Il-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala

Il-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Fingolimod Accord hu kontraindikant waqt it-tqala u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva.
- It-tobba se jipprovdu pariri qabel it-tnedija tat-trattament u wara b'mod regolari dwar ir-riskju teratoġeniku ta' Fingolimod Accord u l-azzjonijiet meħtieġa sabiex jitnaqqas dan ir-riskju.
- Il-pazjenti jridu jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li qed jieħdu Fingolimod Accord.
- Għandu jsir test tat-tqala u t-tabib għandu jivverifika r-rizultati negattivi tiegħu qabel ma jitnieda t-trattament. Għandu jibqa' jsir kull tant żmien skont kif jixraq.
- Il-pazjenti se jkunu mgħarrfa mit-tabib tagħhom dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u sa xahrejn wara li jitwaqqaf.
- It-tobba se jipprovdu pariri f'każ ta' tqala u se jevalwaw l-effett f'każ ta' kwalunkwe tqala.
- Waqt it-trattament, in-nisa ma jistgħux joħorġu tqal. Jekk mara toħroġ tqala jew trid toħroġ tqala, Fingolimod Accord jrid jitwaqqaf.
- Il-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib tagħhom minnufih jekk tiggrava l-isklerozi multipla tagħhom wara li jkun twaqqaf it-trattament b'Fingolimod Accord.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fingolimod Accord 0.5 mg kapsuli iebsa
fingolimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 kapsuli iebsa
28 kapsula iebsa
98 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Ibla' kull kapsula shiħa

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen f' temperatura taħt 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Fingolimod Accord 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI TAL-PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fingolimod Accord 0.5 mg kapsuli
fingolimod

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED LI FIIH FOLJI B'DOŽI SINGOLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fingolimod Accord 0.5 mg kapsuli iebša
fingolimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7x 1 kapsula iebša.
28 x 1 kapsula iebša.
98 x 1 kapsula iebša.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Ibla' kull kapsula sħiħa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŽEN

Aħžen f' temperatura taħt 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Fingolimod Accord 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI B'DOŽI SINGOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fingolimod Accord 0.5 mg kapsuli
fingolimod

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Fingolimod Accord 0.5 mg kapsuli iebsa fingolimod

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Fingolimod Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Fingolimod Accord
3. Kif għandek tiehu Fingolimod Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Fingolimod Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Fingolimod Accord u għalxiex jintuża

X'inhu Fingolimod Accord

Is-sustanza attiva ta' Fingolimod Accord hi fingolimod.

Għalxiex jintuża Fingolimod Accord

Fingolimod Accord jintuża fl-adulti u fit-tfal u l-adolexxenti (minn 10 snin 'il fuq) biex jikkura l-isklerozi multipla li tirkadi u tbatti (SM), b'mod speċifiku f':

- Pazjenti li ma rrispondewx minkejja kura b'kura għal SM.
jew
- Pazjenti li għandhom SM qawwija li qed tiżviluppa malajr.

Fingolimod Accord ma jikkurax l-SM, imma jgħin halli jonqos l-ammont ta' rikaduti u jnaqqas l-avvanz ta' disabilitajiet fiżiċi minhabba l-SM.

X'inhil-isklerozi multipla

L-SM hija kundizzjoni fit-tul li taffettwa is-sistema nervuża ċentrali (SNĊ), magħmula mill-moħħ u s-sinla. Fl-SM l-infjammazzjoni tkisser il-kisja protettiva (imsejha myelin) ta' madwar in-nervi fis-SNĊ u ma thallix lin-nervi jahdmu sew. Dan jissejjaħ dimajlinazzjoni.

L-SM li tirkadi u tbatti hija kkaratterizzata b'attakki ripetuti (rikaduti) ta' sintomi relatati mas-sistema nervuża li jirriflettu infjammazzjoni fis-SNĊ. Is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal ieħor imma normalment jinvolvu diffikultajiet fil-mixi, tneqqa, problemi fil-vista jew diffikultà biex iżżomm il-bilanċ. Is-sintomi f'każ ta' rikaduta jaf jgħaddu għal kollox malli tgħaddi r-rikaduta, imma xi problemi jaf jibqgħu.

Kif jahdem Fingolimod Accord

Fingolimod Accord jgħinek billi jiproteġik minn attakki fuq is-CNS mis-sistema immuni billi jnaqqas il-ħila ta' whud miċ-ċelloli l-bojod tad-dem (limfoċiti) li jiċċaqalqu b'mod hieles fil-gisem u billi jwaqqafhom milli jaslu fil-moħħ u fis-sinla. Dan jillimita l-ħsara lin-nervi kkwżati mill-SM. Fingolimod Accord jnaqqas ukoll uħud mir-reazzjonijiet immuni ta' ġismek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Fingolimod Accord

Tihux Fingolimod Accord

- jekk għandek **sistema immuni li ddum ma tirreagixxi** (minhabba sindromu ta' immunodeficijenza, xi marda jew xi mediċini li jrażżnu s-sistema immuni).
- jekk għandek **infezzjoni attiva gravi jew infezzjoni kronika** attiva bħalma huma epatite jew tuberkulożi.
- jekk għandek **kancer attiv**.
- jekk għandek **problemi gravi fil-fwied**.
- **jekk, fl-aħħar 6 xhur, kellek attack tal-qalb, angina, puplesija jew twissija ta' puplesija jew tipi oħrajn ta' insuffiċjenza tal-qalb**.
- jekk għandek ċerti tipi tar-rata **tat-taħbit tal-qalb irregolari jew mhux normali** (arritimija), inkluż pazjenti li l-elettrokardjogram (ECG) tagħhom juri intervall tal-QT imtawwal qabel it-tnedija ta' Fingolimod Accord.
- **jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar mediċini minhabba taħbit irregolari tal-qalb** bħalma huma quinidine, disopyramide, amiodarone jew sotalol.
- jekk inti **tqila jew mara li tista' tohrog tqila u m'intix tuża kontraċezzjoni effettiva**.
- **jekk inti allergiku** għal fingolimod jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Jekk dan jgħodd għalik jew m'intix ċert, **kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Fingolimod Accord**.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Fingolimod Accord:

- **jekk għandek problemi serji biex tiehu n-nifs waqt li tkun rieqed (apnea qawwija tal-irqad)**.
- **jekk qalulek li għandek elettrokardjogramma mhux normali**.
- **jekk qed tbat minn sintomi ta' rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (eż. sturdament, dardir, jew palpitażżjonijiet)**
- **jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar mediċini li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb tiegħek** (bħal imblukkaturi beta, verapamil, diltiazem jew ivabradine, digoxin, aġenti antikolinesteratiċi jew pilocarpine).
- **jekk għandek storja li tintilef minn sensik jew jaghtik hass hażin (sinkope) għal għarrieda**.
- **jekk qed tippjana li titlaqqam**.
- **jekk qatt ma kellek il-ġidri r-riħ**.
- **jekk għandek jew kellek problemi fil-vista** jew sinjali oħrajn ta' nefha fiż-żona ċentrali tal-vista (makula) fuq wara tal-ġajjn (kundizzjoni magħrufa bħala edima makulari, ara hawn taħt), infjammazzjoni jew infezzjoni tal-ġajjn (uveitis), **jew jekk għandek id-dijabete** (li tista' tikkawża problemi fl-ġajnejn).
- **jekk għandek problemi fil-fwied**.
- jekk għandek **pressjoni gholja li ma tistax tikkontrollaha bil-mediċini**.
- jekk għandek **problemi serji fil-pulmun** jew sogħla tipika ta' min ipejjep.

Jekk xi waħda minn dawn tgħodd għalik jew m'intix ċert, **kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Fingolimod Accord**.

Rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bradikardija) u rata irregolari tat-taħbit tal-qalb

Fil-bidu tal-kura jew wara li tiehu l-ewwel doża ta' 0.5 mg meta taqleb minn doża ta' 0.25 mg kuljum, Fingolimod Accord jwassal biex titbaxxa r-rata tat-taħbit tal-qalb. Bħala riżultat, tista' tħossok sturdut jew għajjen, jew tkun konxju tat-taħbit ta' qalbek, jew tinzillek il-pessjoni. **Jekk dawn l-effetti jkun severi, kellem lit-tabib tiegħek, minhabba li jaf ikollok bżonn ta' kura immedjata**.

Fingolimod Accord jista' wkoll iwassal għal taħbit irregolari tal-qalb, l-aktar wara l-ewwel doża. Normalment taħbit irregolari tal-qalb jerġa' lura għan-normal f'anqas minn ġurnata. Normalment rata baxxa tat-taħbit tal-qalb terġa' lura għan-normal fi żmien xahar. Matul dan il-perjodu, l-ebda effetti klinikament sinifikanti fuq ir-rata ta' taħbit tal-qalb mhuma mistennija normalment.

It-tabib tiegħek sejjer jitolbok toqgħod fil-post tal-kirurgija jew fil-klinika għal mill-inqas 6 sigħat, filwaqt li kull siegħa titkejl u l-polz u l-pessjon tad-dem, wara li tiehu l-ewwel doża ta' Fingolimod

Accord jew wara li tieġu l-ewwel doża ta' 0.5 mg meta taqleb minn doża ta' 0.25 mg kuljum, sabiex ikunu jistgħu jittieġdu l-miżuri x-xierqa fil-każ ta' effetti sekondarji li jseħħu fil-bidu tal-kura. Għandu jsirlek elettrokardjogramma qabel ma tinghata l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord u fi tmiem il-perjodu ta' monitoraġġ ta' 6 sigħat. It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja l-elettrokardjogramma tiegħek kontinwament matul dak iż-żmien. Jekk wara l-perjodu ta' 6 sigħat għandek rata tat-tahbit tal-qalb vera baxxa jew li qed tonqos, jew jekk l-elettrokardjogramma juri anormalitajiet, jista' jkollok bżonn ta' monitoraġġ aktar fit-tul (għall-inqas għal sagħtejn oħra u x'aktarx għal matul il-lejl), sakemm ma jgħaddux dawn il-problemi. L-istess jista' japplika jekk tkun ser tkompli b'Fingolimod Accord wara waqfien fit-trattament, u dan jiddependi kemm fuq kemm dam dan il-waqfien u wkoll kemm kont ilek tieġu Fingolimod Accord qabel ma waqft.

Jekk għandek, jew tinsab f'riskju li jkollok, tahbit tal-qalb irregolari jew anormali, jekk l-elettrokardjogramma tiegħek mhuxnormali, jew jekk għandek mard tal-qalb jew insuffiċjenza tal-qalb, Fingolimod Accord jista' ma jkunx tajjeb għalik.

Jekk għandek storja li tintilef minn sensik għal għarrieda jew tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb, Fingolimod Accord jista' ma jkunx adattat għalik. Se tkun evalwat minn kardjologu (speċjalist tal-qalb) sabiex jagħtik parir kif għandek tibda t-trattament b'Fingolimod Accord, inkluż monitoraġġ għal matul il-lejl.

Jekk qed tieġu mediċini li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb, Fingolimod Accord jaf ma jkunx adattat għalik. Ikkollok bżonn tiġi evalwat minn kardjologu, li se jiċċekkja jekk tistax tgħaddi għal mediċina alternattiva li ma tnaqqasx ir-rata tat-tahbit tal-qalb tiegħek sabiex tkun tista' tieġu t-trattament b'Fingolimod Accord. Jekk din il-bida hi impossibbli, il-kardjologu se jagħtik parir dwar kif għandek tibda t-trattament b'Fingolimod Accord, inkluż monitoraġġ għal matul il-lejl.

Jekk qatt ma kellek il-ġidri r-riħ

Jekk qatt ma kellek il-ġidri r-riħ, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-immunità tiegħek kontra l-*virus* li jikkawżaha (il-*virus* tal-varicella zoster). Jekk m'intix protett kontra l-*virus*, jista' jkollok bżonn li titlaqqam qabel ma tibda tieġu l-kura b'Fingolimod Accord. Jekk dan huwa l-każ, it-tabib tiegħek ikollu jibda l-kura b'Fingolimod Accord xahar wara li jkun intemm il-kors sħiħ ta' tilqim.

Infezzjonijiet

Fingolimod Accord jnaqqas l-ammont ta' ċelloli bojod fid-demm (b'mod partikulari l-ammont ta' limfoċiti). Iċ-ċelloli l-bojod fid-demm jiġġieldu l-infezzjonijiet. Waqt li qed tieġu Fingolimod Accord (u sa xahrejn wara li tieqaf tieġu), jistgħu jaqbduek infezzjonijiet aktar malajr. Kull infezzjoni li jista' jkollok taf tiggrava. L-infezzjonijiet jistgħu jkunu gravi u li jheddulek ħajtek. Jekk taħseb li għandek infezzjoni, għandek id-deni, thossok qisu għandek l-influenza, għandek ħruq ta' Sant'Antnin jew għandek uġiġħ ta' ras kif ukoll għonqok iebes, thoss sensitività għad-dawl, dardir, raxx u/jew konfużjoni jew aċċessjonijiet (attakki ta' pupplesija) (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' meningite u/jew enċefalite kkawżati minn infezzjoni fungali jew virali bil-herpes), ikkuntattja lit-tabib mill-ewwel, minhabba li tista' tkun haġa serja u ta' theddida għal ħajtek. Jekk taħseb li l-MS tiegħek qed tmur għall-agħar (eż. thossok dgħajjef jew tibdil fil-viżta) jew jekk tinnotta xi sintomi godda, kellek lit-tabib tiegħek mill-ewwel, minhabba li dawn jistgħu jkunu sintomi ta' diżordni rari fil-moħħ ikkawżata minn infezzjoni msejha lewkoenċefaloptija multifokali progressiva (PML). Il-PML hi kundizzjoni serja li tista' twassal għal diżabbiltà gravi jew mewt. It-tabib tiegħek se jikkunsidra jekk jagħmillekx scan tal-MRI biex jevalwa din il-kundizzjoni u se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn tieqaf tieġu Fingolimod Accord.

Kienu rrapportati infezzjoni mill-*virus* tal-papilloma uman (HPV), displassija, felul u kancers relatati f'pazjenti trattati b'Fingolimod Accord. It-tabib tiegħek se jikkunsidra jekk għandekx bżonn tilqim kontra l-HPV qabel ma tibda bit-trattament. Jekk inti mara, it-tabib tiegħek se jirrakkomanda wkoll *screening* tal-HPV.

Edima makulari

Qabel ma tibda Fingolimod Accord, jekk għandek jew kellek diffikultajiet fil-vista jew sinjali oħrajn ta' nefha fiż-żona ċentrali tal-vista (makula) fuq wara tal-għajjn, infjammazzjoni jew infezzjoni tal-

għajn (uveitis) jew dijabete, it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jeżaminalek għajnejk.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jeżaminalek għajnejk bejn 3 u 4 xhur wara li tkun bdejt tieħu l-kura b'Fingolimod Accord.

Il-makula hija zona żgħira fir-retina fuq wara tal-għajn li tippermettitek li tara l-forom, il-kuluri, u d-dettalji b'mod ċar u eżatt. Fingolimod Accord jista' jwassal biex tintefah il-makula, kundizzjoni magħrufa bħala edima makulari. Din in-nefha normalment isseħħ fl-ewwel 4 xhur wara li tinbeda l-kura b'Fingolimod Accord.

Il-probabbiltà li tiżviluppa edima makulari tiżdied jekk għandek id-**dijabete** jew jekk kellek infjammazzjoni tal-għajnejn imsejha uveitis. F'dawn il-każijiet it-tabib tiegħek ikun iridek tagħmel eżamijiet regolari tal-għajnejn biex jara jekk ikunx hemm edima makulari.

Jekk kellek edima makulari, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma terġa' tieħu l-kura b'Fingolimod Accord.

L-edima makulari tista' toħloq uħud mis-sintomi fil-vista li jseħħu waqt attakk tal-SM (newrite ottika). Qabel dan, jaf ma kien hemm l-ebda sintomu. Kun ċert li tghid lit-tabib tiegħek jekk tara xi bidla fil-vista tiegħek. It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jeżaminalek għajnejk, l-aktar jekk:

- tibda tara mċajpar jew tara d-dellijiet;
- tiżviluppa *blind spot* fiċ-ċentru tal-vista tiegħek;
- ikollok problemi biex tara l-kuluri jew id-dettall.

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Jekk għandek problemi gravi tal-fwied, m'għandekx tieħu Fingolimod Accord. Fingolimod Accord jista' jaffettwa l-funzjoni tal-fwied tiegħek. X'aktarx ma tinduna bl-ebda sintomu imma jekk tinnota li l-gilda tiegħek qed tisfar jew jekk jisfar l-abjad ta' għajnejk, awrina skura b'mod mhux normali (ta' kulur kannella), ugiġh fin-naħa tal-lemin taż-żona tal-istonku tiegħek (addome), għeja, thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu jew dardir jew rimettar bla mistenni, **kellem lit-tabib tiegħek minnufih**.

Jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi wara li tibda Fingolimod Accord, **ghid lit-tabib tiegħek minnufih**.

Qabel, matul u wara t-trattament, it-tabib tiegħek ser jitlob li jsirulek testijiet tad-demmi sabiex ikun jista' jara kif qed jaħdem il-fwied tiegħek. Jekk ir-riżultati tat-test tiegħek jindikaw problema bil-fwied tiegħek, jista' jkollok bżonn twaqqaf il-kura b'Fingolimod Accord.

Pressjoni għolja

Minhabba li Fingolimod Accord jikkawża zieda hafifa fil-prezzjoni tad-demmi, it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jiċċekkja jekk il-prezzjoni tad-demmi b'mod regolari.

Problemi fil-pulmun

Fingolimod Accord għandu effett hafif fuq il-funzjoni tal-pulmun. Il-pazjenti li għandhom problemi gravi bil-pulmun jew li għandhom soġħla tipika ta' min ipejjep jaf ikollhom aktar ċans li jiżviluppaw effetti sekondarji.

Eżami tad-demmi

L-effett mixtieq tal-kura b'Fingolimod Accord hu li jitnaqqas l-ammont ta' ċelloli bojod fid-demmi tiegħek. Dan normalment jerġa' lura għan-normal fi żmien xahrejn wara li titwaqqaf il-kura. Jekk għandek bżonn tagħmel testijiet tad-demmi, għid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Fingolimod Accord. Inkella, jaf ma jkunx possibbli għat-tabib tiegħek li jifhem ir-riżultati tat-test, u għal ċerti tipi ta' testijiet tad-demmi it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jieħu aktar demmi mis-soltu.

Qabel ma tibda tieħu Fingolimod Accord, it-tabib tiegħek jikkonferma jekk għandekx biżżejjed ċelloli tad-demmi bojod fid-demmi tiegħek u jista' jkun irid jirrepeti kontroll regolament. Fil-każ li ma jkollokx biżżejjed ċelloli tad-demmi bojod, jista' jkollok twaqqaf il-kura b'Fingolimod Accord.

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome)

Kondizzjoni msejha sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES) kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti b'MS ikkurati b'Fingolimod Accord. Sintomi jistgħu jinkludu bidu f'daqqa ta' ugiġh ta' ras qawwi, konfużjoni, aċċessjonijiet u bidliet fil-vista. Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt il-kura tiegħek b'Fingolimod Accord, għax tista' tkun haġa serja.

Kanċer

Kienu rrappurtati kanċers tal-ġilda minn pazjenti b'MS ittrattati b'Fingolimod Accord. Kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tilmaħ xi boċoċ fil-ġilda (eż. boċoċ ileqqu donnhom perla), irqajja' jew feriti miftuħa li ma jfiqux fi żmien ftit ġimgħat. Is-sintomi ta' kanċer tal-ġilda jistgħu jinkludu tkabbir anormali jew tibdiliet fit-tessut tal-ġilda (eż. għazez mhux tas-soltu) b'tibdil fil-lewn, għamla jew daqs maż-żmien. Qabel ma tibda Fingolimod Accord, hu meħtieġ eżami tal-ġilda sabiex wiehed jiċċekkja jekk għandek xi boċoċ fil-ġilda. It-tabib tiegħek se jeżaminalek ukoll il-ġilda regolarment matul it-trattament b'Fingolimod Accord. Jekk tiżviluppa problemi fil-ġilda tiegħek, it-tabib jista' jirreferik għand dermatologu, li wara li ssir konsulta jista' jiddeċiedi li hu importanti li jibqa' jarak fuq bażi regolari.

Kien irrappurtat tip ta' kanċer tas-sistema limfatika (limfoma) f'pazjenti b'MS ittrattati b'Fingolimod Accord.

Espożizzjoni għax-xemx u protezzjoni kontra x-xemx

Fingolimod idgħajjiflek is-sistema immuni. Dan iżidlek ir-riskju li tiżviluppa kanċer, b'mod partikulari kanċers tal-ġilda. Għandek tillimita l-ammont ta' hin li tagħmel fix-xemx u fir-raġġi UV billi:

- tilbes hwejjeġ protettivi xierqa.
- tapplika b'mod regolari krema għal kontra x-xemx bi grad għoli ta' protezzjoni mill-UV.

Feriti mhux tas-soltu fil-moħħ b'rabta ma' rikaduta tal-MS

Kienu rrappurtati każijiet rari ta' feriti kbar fil-moħħ li mhumieq tas-soltu minhabba rikaduta tal-MS f'pazjenti ttrattati b'Fingolimod Accord. F'każ ta' rikaduta gravi, it-tabib tiegħek se jikkunsidra li jagħmel MRI sabiex jevalwa din il-kundizzjoni u se jiddeċiedi jekk hemmx bżonn li tieqaf tieħu Fingolimod Accord.

Meta taqleb minn trattamenti oħrajn għal Fingolimod Accord

It-tabib tiegħek jista' jaqilbek direttament minn interferon beta, glatiramer acetate jew dimethyl fumarate għal Fingolimod Accord jekk ma jkun hemm l-ebda sinjali ta' anormalitajiet ikkawżati mill-kura ta' qabel tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jgħamillek test tad-demmi sabiex jeskludi anormalitajiet bħal dawn. Wara li twaqqaf natalizumab inti jista' jkollok bżonn tistenna minn 2-3 xhur qabel ma tibda kura b'Fingolimod Accord. Biex taqleb minn teriflunomide, it-tabib tiegħek jista' jagħtik il-parir biex tistenna għal xi żmien jew biex tagħmel proċedura li thaffef l-eliminazzjoni. Jekk ingħatajt trattament b'alemtuzumab, hu meħtieġ li ssir evalwazzjoni ddettaljata mit-tabib u diskussjoni mat-tabib sabiex ikun deċiż jekk Fingolimod Accord huwiex tajjeb għalik.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Jekk jintuża waqt it-tqala, Fingolimod Accord jista' jagħmel hsara lit-tarbija fil-ġuf. Qabel ma tibda t-trattament b'Fingolimod Accord t-tabib tiegħek se jfissirlek ir-riskju u jitolbok tagħmel test tat-tqala sabiex ikun żgur li m'intix tqila. It-tabib tiegħek se jagħtik kartuna li tispjegalek għala m'għandekx toħroġ tqila meta qed tieħu Fingolimod Accord. Tispjegalek ukoll x'għandek tagħmel biex tevita li toħroġ tqila waqt li qed tieħu Fingolimod Accord. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u sa xahrejn wara li jitwaqqaf it-trattament (ara s-sezzjoni "Tqala u treddiġh").

MS li tmur għall-aġħar wara li jitwaqqaf it-trattament b'Fingolimod Accord

Tiqafx tieħu Fingolimod Accord jew tbiddel id-doża tiegħek mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel.

Kellem minnufih lit-tabib tiegħek jekk taħseb li l-MS tiegħek sejra għall-aġar wara li twaqqaf it-trattament b'Fingolimod Accord. Dan jista' jkun serju (ara "Jekk tiegħek tiegħu Fingolimod Accord" f'sezzjoni 3, u wkoll sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli").

Anzjani

L-esperjenza b'Fingolimod Accord f'pazjenti anzjani l fuq minn 65 sena hija limitata. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tinkwieta b'xi haġa.

Tfal u adolexxenti

Fingolimod Accord mhux maħsub biex jintuza fit-tfal taħt l-10 snin minhabba li ma għadx studjat f'pazjenti bi SM f'dan il-grupp ta' età.

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imniżżla hawn fuq japplikaw ukoll għat-tfal u l-adolexxenti. It-tagħrif li ġej hu importanti b'mod partikulari għat-tfal u l-adolexxenti u dawk li jiehdu hsiebhom:

- Qabel ma tibda Fingolimod Accord, it-tabib tiegħek se jiççekkja l-qagħda tat-tilqim tiegħek. Jekk ma hadtx ċertu tilqimiet, jista' jkun meħtieġ li toħdohom qabel ma tibda tiegħu Fingolimod Accord.
- L-ewwel darba li tiegħu Fingolimod Accord, jew meta taqleb minn doza ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum, it-tabib tiegħek se jiççekkja r-rata tal-qalb u t-taħbit tal-qalb tiegħek (ara "Rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bradikardija) u ritmu irregolari ta' taħbit tal-qalb" hawn fuq).
- Jekk qabel kellek konvulżjonijiet jew aċċessjonijiet jew inkella inti u tiegħu Fingolimod Accord, għarraf lit-tabib tiegħek.
- Jekk issofri minn dipressjoni jew ansjetà jew jekk thossok dipressat jew ansjuż inti u tiegħu Fingolimod Accord, għarraf lit-tabib tiegħek. Jaf ikollok bżonn li jiççekkjawk aktar mill-qrib.

Mediċini oħra u Fingolimod Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu xi mediċina minn dawn li ġejjin:

- **Mediċini li jrażżnu jew jimmodulaw is-sistema immuni**, inkluż **mediċini oħrajn użati biex jikkuraw l-SM**, bħalma huma interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide, dimethyl fumarate jew alemtuzumab. M'għandekx tuża Fingolimod Accord flimkien ma' dawn il-mediċini minhabba li dan jista' jkabbar l-effett fuq is-sistema immuni (ara wkoll "Tiegħu Fingolimod Accord").
- **Kortikosteroidi**, minhabba l-possibbiltà ta' effett miżjud fuq is-sistema immuni.
- **Tilqim**. Jekk għandek bżonn tirċievi tilqima, l-ewwel fittex parir mingħand it-tabib tiegħek. Matul u sal-ewwel xahrejn wara li tingħata l-kura b'Fingolimod Accord, m'għandekx tirċievi ċertu tip ta' tilqim (tilqimiet haġġin attenwati) minhabba li dan jista' jwassal għal infezzjonijiet li suppost kellu jipprevenihom. Tilqimiet oħrajn jafu ma jahdmux tajjeb bhas-soltu jekk jingħataw matul dan iż-żmien.
- **Mediċini li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb** (eżempju l-imblukaturu beta, bħal ma huwa atenolol). L-użu ta' Fingolimod Accord flimkien ma' dawn il-mediċini jista' jkabbar l-effett fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb fl-ewwel granet wara li jinbeda Fingolimod Accord.
- **Mediċini minhabba taħbit irregolari tal-qalb**, bħalma huma quinidine, disopyramide, amiodarone jew sotalol. M'għandekx tuża Fingolimod Accord jekk qed tiegħu dawn il-mediċini minhabba li dan jista' jkabbar l-effett fuq it-taħbit irregolari tal-qalb (ara wkoll "Tiegħu Fingolimod Accord").
- **Mediċini oħra:**
 - impedituri ta' protease, anti-infettivi bħal ma huma ketoconazole, antifungali azole, clarithromycin jew telithromycin.
 - carbamazepine, rifampicine, phenobarbital, phenytoin, efavirenz jew St. John's Wort (possibbiltà ta' riskju li titnaqqas l-effikaċja ta' Fingolimod Accord).

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tiegħu din il-mediċina.

Tqala

Tużax Fingolimod Accord waqt it-tqala, jekk qed tipprova toħroġ tqila jew inti mara li tista' toħroġ tqila u m'intix qed tuża kontraċezzjoni effettiva. Jekk Fingolimod Accord jintuża waqt it-tqala, hemm riskju li ssir ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Ir-rata ta' malformazzjonijiet kongenitali osservati fi trabi esposti għal Fingolimod Accord matul it-tqala hi ta' madwar darbtejn aktar mir-rata osservata fil-popolazzoni generali (li fihom ir-rata ta' malformazzjonijiet kongenitali hi ta' madwar 2-3%). L-aktar malformazzjonijiet frekwenti rrappurtati kienu jinkludu malformazzjonijiet kardijaċi, renali u muskuloskeletalri.

Għaldaqstant, jekk inti mara li tista' toħroġ tqila:

- qabel ma tibda kura b'Fingolimod Accord it-tabib tiegħek se jgħarrfek dwar ir-riskju għat-tarbija fil-ġuf u jistaqsik biex tagħmel test tat-tqala sabiex jaċċerta ruħu li mintix tqila, u,
- trid tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tieħu b'Fingolimod Accord u sa xahrejn wara li tkun waqaf tieħdu biex tevita li toħroġ tqila. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

It-tabib tiegħek se jagħtik kartuna li tispjegalek għala m'għandekx toħroġ tqila waqt li qed tieħu Fingolimod Accord.

Jekk toħroġ tqila inti u tieħu Fingolimod Accord, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi sabiex twaqqaf it-trattament (ara "Jekk tieqaf tieħu Fingolimod Accord" f'sezzjoni 3, u wkoll sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli"). Se jitwettaq monitoraġġ speċjalizzat qabel ma twelled.

Treddiġh

M'għandekx tredda' waqt li qed tieħu Fingolimod Accord. Fingolimod Accord jista' jgħaddi mill-ħalib tal-omm u hemm ir-riskju ta' effetti sekondarji serji għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

It-tabib tiegħek jgħidlek jekk il-marda tiegħek tippermettilekx li ssuq vetturi, inkluż rota, u li thaddem magni bla periklu. Fingolimod Accord mhuiwix mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

Madankollu, fil-bidu tal-kura ikollok toqgħod fil-klinika tat-tabib jew fl-isptar għal 6 sigħat wara li tieħu l-ewwel doża ta' Fingolimod Accord. Il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni taf tixxekkel matul u jista' jkun anke wara dan il-perjodu ta' żmien.

3. Kif għandek tieħu Fingolimod Accord

Il-kura b'Fingolimod Accord se tkun sorvejlata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-isklerożi multipla.

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hi:

Adulti:

Id-doża hija ta' kapsula waħda ta' 0.5 mg kuljum.

Tfal u adolexxenti (minn 10 snin 'il fuq)

Id-doża tiddependi mill-piż tal-individwu:

- *Tfal u adolexxenti li jiżnu daqs 40 kg jew anqas:* kapsula waħda ta' 0.25 mg kuljum.
- *Tfal u adolexxenti li jiżnu aktar minn 40 kg:* kapsula waħda ta' 0.5 mg kuljum.

Tfal u adolexxenti li jibdeu b'kapsula waħda ta' 0.25 mg kuljum u wara jilhqqu piż stabbli li jaqbeż l-

40 kg se jkunu mgħarrfa mit-tabib tagħhom sabiex jaqilbu għal kapsula waħda ta' 0.5 mg kuljum. F'dan il-każ, huwa rrakkomandat li jkun hemm l-istess perjodu ta' osservazzjoni bħal meta tingħata l-ewwel doża.

Fingolimod Accord jiġi biss bħala 0.5 mg kapsuli iebsa li mhumiex adattati għat-tfal u għall-adolexxenti b'piż tal-ġisem daqs jew inqas minn 40 kg. Mediċini oħra li fihom fingolimod huma disponibbli f'qawwa ta' 0.25 mg. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Tehux aktar mid-doża rrakkomandata.

Fingolimod Accord hu biss għal użu orali.

Hu Fingolimod Accord darba kuljum ma' tazza ilma. Il-kapsuli Fingolimod Accord għandhom dejjem jinbelgħu shaħ, mingħajr ma jinfethu. Tista' tieħu Fingolimod Accord mal-ikel jew le. Jekk tieħu Fingolimod Accord kuljum fl-istess hin jgħinek tiftakar meta għandek tieħu l-mediċina tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tibqa' tieħu Fingolimod Accord, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieħu Fingolimod Accord aktar milli suppost

Jekk hadt wisq Fingolimod Accord, kellew lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tieħu Fingolimod Accord

Jekk ilek tieħu Fingolimod Accord għal inqas minn xahar u tinsa tieħu doża waħda għal gurnata shiħa, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu d-doża li jmiss. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżommok taħt osservazzjoni dak il-ħin li tieħu d-doża li jmiss.

Jekk ilek tieħu Fingolimod Accord għal mill-inqas xahar u nsejt tieħu t-trattament tiegħek għal aktar minn ġimagħtejn, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu d-doża li jmiss. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżommok taħt osservazzjoni dak il-ħin li tieħu d-doża li jmiss. Madanakollu, jekk insejt tieħu l-mediċina tiegħek sa ġimagħtejn, tista' tieħu d-doża li jmiss skont kif suppost.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn monitoraġġ wara t-twaqqif ta' Fingolimod Accord u kif għandu jsir.

Qatt m'għandek tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Fingolimod Accord

Tiqafx tieħu Fingolimod Accord jew tbiddel id-doża tiegħek mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel.

Fingolimod Accord jibqa' fid-demmm tiegħek sa xahrejn wara li tieqaf tieħdu. L-ammont ta' ċelloli bojod fid-demmm tiegħek (l-ammont ta' limfoċiti) jista' jibqa' wkoll baxx matul dan iż-żmien u l-effetti sekondarji deskritti f'dan il-fuljett jistgħu xorta jsehħu. Wara li twaqqaf Fingolimod Accord inti jista' jkollok bżonn tistenna bejn 6-8 ġimgħat qabel ma tibda kura ġdida għall-iSM.

Jekk ikollok bżonn terġa' tibda Fingolimod Accord aktar minn ġimagħtejn wara li tkun waqft tieħdu, l-effett fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb li jidher normalment meta tinbeda l-kura għall-ewwel darba jista' jerġa' jsehħ u jkollok bżonn tinzamm għall-osservazzjoni fil-klinika tat-tabib sabiex tkun tista' terġa' tibda t-trattament. Tibdiex tieħu Fingolimod Accord wara li twaqqfu għal aktar minn ġimagħtejn mingħajr ma tieħu parir mingħand it-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn li jiċċekkjak wara li jitwaqqaf Fingolimod Accord u kif. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk taħseb li l-MS tiegħek sejra għall-aġħar wara li tkun waqft it-trattament b'Fingolimod Accord. Dan jaf ikun serju.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Uhud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu jew isiru gravi

Komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Tisgħol bi mħat, skumdità fis-sider, deni (sinjali ta' disturbi fil-pulmun)
- Infezzjoni bil-*virus* tal-herpes (hruq ta' Sant'Antnin jew herpes zoster) b'sintomi bħalma huma nfafet, hruq, ħakk jew uġiġh fil-ġilda, tipikament fil-parti ta' fuq tal-ġisem jew fil-wiċċ. Sintomi oħrajn jistgħu jkunu deni u dgħufija fil-bidu nett tal-infezzjoni, segwiti b'nemnim, ħakk jew irqajja' ħomor b'uġiġh qawwi
- Rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bradikardija), rittmu irregolari ta' taħbit tal-qalb
- Tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ karċinoma taċ-ċellula bażali (BCC) li ta' spiss jidher bħala boċċa donnha perla, għalkemm jista' jkollu wkoll forom oħrajn
- Hu magħruf li d-dipressjoni u l-ansjetà jseħhu b'aktar frekwenza fost il-popolazzjoni b'MS u ġew irrappurtati wkoll f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Fingolimod Accord
- Telf ta' piż.

Mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 100)

- Pnewmonja b'sintomi bħal deni, sogħla, diffikultà fin-nifs
- Edima makulari (nefha taż-żona ċentrali tal-vista tar-retina fuq wara tal-ġhajn) b'sintomi bħalma huma dellijiet jew *blind spot* fiċ-ċentru tal-vista, vista mċajpra, problemi biex tara l-kuluri jew id-dettalji
- Tnaqqis fl-ammont ta' plejtlits li jżid ir-riskju ta' fsada jew tbengil
- Melanoma malinna (tip ta' kanċer tal-ġilda li normalment jiżviluppa minn għazza mhux tas-soltu). Sinjali possibbli ta' melanoma jinkludu għazez li jistgħu jbiddu d-daqs, l-għamla, l-elevazzjoni jew il-lewn maż-żmien, jew għazez ġodda. L-għazez jistgħu jikluk, inixxu d-demmi jew jiżviluppaw f'ulċeri
- Konvulżjoni, aċċessjonijiet (aktar frekwenti fit-tfal u l-adolesxenti milli fl-adulti)

Rari (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 1,000)

- Kundizzjoni msejjaħ sindrom tal-enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES). Is-sintomi jistgħu jinkludu bidu f'daqqa ta' uġiġh ta' ras qawwi, konfużjoni, aċċessjonijiet u/jew disturbi fil-vista
- Limfoma (tip ta' kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika)
- Karċinoma taċ-ċellula skwamoża: tip ta' kanċer tal-ġilda li jista' jwassal għal boċċa ħamra iebsa, ferita bil-qoxra, jew ferita ġdida fuq ferita li diġà teżisti

Rari ħafna (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 10,000)

- Anomalija elettrokardjogramma (inverżjoni tal-mewġa T)
- Tumor relatat ma' infezzjoni bil-virus 8 tal-epatite uman (sarkoma ta' Kaposi)

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli)

- Reazzjonijiet allergiċi, inkluż sintomi ta' raxx jew horriqija bil-ħakk, nefha fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-wiċċ, li aktar hemm ċans li jiġru dakinhar li jinbeda t-trattament b'Fingolimod Accord
- Sinjali ta' mard tal-fwied (inkluż insuffiċjenza tal-fwied), bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk (suffejra), dardir jew rimettar, uġiġh fin-naħa tal-lemin taż-żona tal-istonku tiegħek (addome), awrina skura (ta' kulur kannella), thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu, gheja u testijiet li juru funzjoni mhux normali tal-fwied. F'numru żgħir ħafna ta' każijiet, l-insuffiċjenza tal-fwied tista' twassal għal trapjant tal-fwied.
- Riskju ta' infezzjoni rari fil-moħħ imsejjaħ lewkoenċefalopatija multifokali (PML). Is-sintomi tal-PML jistgħu jkunu l-istess bħal dawk ta' meta jkollok rikaduta tal-MS. Is-sintomi jistgħu wkoll ifiġġu mingħajr ma tintebaħ inti stess, bħal tibdiliet fil-burdata jew l-imġiba, problemi ta'

- memorja, diffikultajiet fit-taħdit u l-komunikazzjoni, li t-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jinvestiga aktar sabiex jeskludi l-PML. Għaldaqstant, jekk taħseb li l-MS tiegħek qiegħda taggrava jew jekk inti jew xi hadd qrib tiegħek jinnota xi sintomi godda jew mhux tas-soltu, hu importanti ħafna li tkellem lit-tabib tiegħek minnufih
- Infezzjonijiet kriptokokkali (tip ta' infezzjoni fungali), inkluż meningite kriptokokkali b'sintomi bħalma huma uġiġħ ta' ras filwaqt li tħoss għonqok jibbies, sensitività għad-dawl, dardir, u/jew konfużjoni
 - Karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda). Sinjali possibbli tal-karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel jinkludu boċċa mingħajr uġiġħ lewn il-ġilda jew ħamra fil-blu, ħafna drabi fuq il-wieċ, ir-ras jew l-għonq. Il-karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel tista' wkoll tidher bħala boċċa jew massa iebsa mingħajr uġiġħ. Espożizzjoni fit-tul għax-xemx u sistema immuna dgħajfa jistgħu jaffettwaw ir-riskju li tiżviluppa karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel
 - Wara li jitwaqqaf it-trattament b'Fingolimod Accord, is-sintomi tal-MS jistgħu jerġgħu jfiġġu u jaf ikunu aġġar minn kif kienu qabel it-trattament jew waqtu
 - Forma ta' anemija awtoimmuni (tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demmm) fejn iċ-ċelluli l-ħomor tad-demmm jinqerdu (anemija emolitika awtoimmuni).

Jekk inti tesperjenza kwalunkwe wieħed minn dawn, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Effetti sekondarji oħrajn

Komuni ħafna (tista' taffettwa aktar minn persuna waħda f'kull 10)

- Infezzjoni mill-*virus* tal-influenza b'sintomi bħalma huma għeja, tkexkix ta' bard, grieżem ħomor, uġiġħ fil-ġogi jew fil-muskoli, deni
- Sensazzjoni ta' pressjoni jew uġiġħ fil-ħaddejn u fil-moħħ (sinożite)
- Uġiġħ ta' ras
- Dijarrea
- Uġiġħ fid-dahar
- Test tad-demmm juri livelli għolja tal-enzimi tal-fwied
- Sogħla

Komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 10)

- Ħżież, infezzjonijiet fungali tal-ġilda (tinea versicolor)
- Sturdament
- Uġiġħ ta' ras qawwi akkumpanjat normalment b'dardir, rimettar u sensitività għad-dawl (emigranja)
- Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfoċiti, lewkoċiti)
- Dgħufija
- Raxx aħmar u jaħraq li jġiegħlek tħokk (ekżema)
- Ħakk
- Żieda fil-livell ta' xaħam (trigliceridi) fid-demmm
- Telf ta' xagħar
- Qtuġħ ta' nifs
- Dipressjoni
- Vista mċajpra (ara wkoll it-taqsuma dwar l-edima makulari taħt "Uhud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu jew isiru gravi")
- Pressjoni għolja (Fingolimod Accord jista' jikkawża żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demmm)
- Uġiġħ fil-muskoli
- Uġiġħ fil-ġogi

Mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 100)

- Livell baxx ta' ċerti tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofils)
- Burdata dipressa
- Dardir

Rari (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 1,000)

- Kanċer tas-sisteme limfatika (limfoma)

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli)

- Nefha periferali

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tieghek**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Fingolimod Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "JIS/EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen f'temperatura taht 25°C.

Tuża l-ebda pakkett li hu mqatta' jew li juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicina mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Fingolimod Accord

- Is-sustanza attiva hi fingolimod.

- Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bhala hydrochloride).

- Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-mili tal-kapsula: Lamtu ġelatinizzat minn qabel, sterat tal-manjeżju.

Il-qafas tal-kapsula: ġelatina, dijossidu tat-titanju (E171), ossidu tal-ħadid isfar (E172).

Il-linka għall-istampar: xellak (E904), glikol tal-propilen (E1520), idrossidu tal-potassju, ossidu tal-ħadid iswed (E172).

Kif jidher Fingolimod Accord u l-kontenut tal-pakkett

Kapsula tal-ġelatina iebes lewn isfar jgħajjat opak/abjad opak ta' daqs "3" ipprintjata b'"FO 0.5 mg" fuq l-għatu b'linka sewda, li fiha trab abjad għal abjad jagħti fl-isfar.

Kull kapsula għandha tul ta' madwar 15.8 mm.

Fingolimod Accord huwa disponibbli f'pakketti b'folji tal-PVC/PVDC/aluminju li fihom 7, 28 jew 98 kapsula iebes.

Pakketti b'folji pperforati PVC/PVDC/aluminju b'dożi singoli li fihom 7 x 1, 28 x 1 jew 98 x 1 kapsula iebes.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est, 6ª Planta,

08039 Barçellona,

Spanja

Manifattur

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>