

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fingolimod Mylan 0,5 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 0,5 mg финголимод (fingolimod) (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Кафяво-оранжево непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с надпис, отпечатани с черно мастило „MYLAN“ над „FD 0.5“ върху капачето и тялото. Размер: дължина приблизително 16 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Fingolimod Mylan е показан като самостоятелна терапия, модифицираща хода на болестта при високоактивна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, при следните групи възрастни пациенти и педиатрични пациенти на възраст 10 години и по-големи:

- Пациенти с висока активност на болестта, въпреки проведения пълен и адекватен курс на лечение с поне едно модифициращо хода на болестта терапевтично средство (за изключенията и информацията за периодите на медикаментозно очистване (washout) вижте точки 4.4 и 5.1).

или

- Пациенти с бързо развиваща се, тежка пристъпно-ремитентна множествена склероза, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече мозъчни гадолин-фиксиращи лезии при изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, неотдавна направен ЯМР.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и следи от лекар с опит в терапията на множествена склероза.

Дозировка

При възрастни пациенти препоръчителната доза финголимод е една капсула от 0,5 mg, приета перорално веднъж дневно.

При педиатрични пациенти (на възраст 10 години и по-големи) препоръчителната доза зависи от теглото:

- Педиатрични пациенти с тегло ≤ 40 kg: една капсула от 0,25 mg, приета перорално веднъж дневно.
- Педиатрични пациенти с тегло > 40 kg: една капсула от 0,5 mg, приета перорално веднъж

дневно.

Педиатричните пациенти, които започнат лечението с капсули от 0,25 mg и впоследствие достигнат постоянно тегло над 40 kg трябва да преминат към лечение с капсули от 0,5 mg.

При преминаване от 0,25 mg дневна доза към 0,5 mg дневна доза, се препоръчва да се повтори същото проследяване след прилагане на първата доза, както при започване на лечението.

Fingolimod Mylan не се предлага като 0,25 mg активно вещество в дозова единица. За тази доза трябва да се използват други лекарствени продукти, съдържащи финголимод.

Препоръчва се същото проследяване след прилагане на първата доза, както при започване на лечението, при прекъсването му за:

- един ден или повече през първите 2 седмици от лечението.
- повече от 7 дни през 3-тата или 4-тата седмица от лечението.
- повече от 2 седмици един месец след започване на лечението.

Ако лечението е било прекъснато за по-кратък период от описания по-горе, то трябва да продължи с приема на следващата доза, така както е предписано (вж. точка 4.4).

Специални популации

Популация в старческа възраст

Fingolimod Mylan трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече поради недостатъчното данни относно безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

В хода на пилотните проучвания на множествена склероза финголимод не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Базирайки се на клиничните фармакологични проучвания, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Fingolimod Mylan не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) (вж. точка 4.3). Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане, е необходимо повишено внимание при започване на лечение при такива пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Има много ограничени данни при деца на възраст 10–12 години (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Безопасността и ефикасността на финголимод при деца на възраст под 10 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за перорално приложение.

Fingolimod Mylan може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Капсулите трябва да се гълтат винаги цели, без да се отварят.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества,

изброени в точка 6.1.

- Имунodefицитен синдром.
- Пациенти с повишен риск от развитие на опортюнистични инфекции, включително имунокомпрометирани пациенти (такива, които в момента провеждат имunosупресивна терапия и такива с имunosупресия от предхождащи терапии).
- Тежки активни инфекции, активни хронични инфекции (хепатит, туберкулоза).
- Активни злокачествени заболявания.
- Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).
- Пациенти с миокарден инфаркт (МИ) през последните 6 месеца, нестабилна стенокардия, инсулт/транзиторни исхемични атаки (ТИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща незабавно лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association - NYHA) (вж. точка 4.4).
- Пациенти с тежки сърдечни аритмии, изискващи антиаритмично лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia или клас III (вж. точка 4.4).
- Пациенти с атриовентрикуларен (AV) блок втора степен тип Mobitz 2 или AV блок трета степен, или със синдром на болния синусов възел, ако не носят пейсмейкър (вж. точка 4.4).
- Пациенти с QTc интервал ≥ 500 msec на изходното ниво (вж. точка 4.4).
- По време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Брадиаритмия

Започването на лечение води до преходно намаляване на сърдечната честота и може да е свързано със забавено провеждане в атриовентрикуларния възел, включително до появата на изолирани случаи на преходен, спонтанно преминаващ пълен AV блок (вж. точки 4.8 и 5.1).

След прилагане на първата доза, понижаването на сърдечната честота започва в рамките на един час и е най-силно изразено в рамките на 6 часа. Този ефект от прилаганата доза се задържа и през следващите дни, въпреки че обикновено е по-слабо изразен, и обикновено намалява през следващите седмици. При продължаване на приложението, средната стойност на сърдечната честота се връща до изходната в рамките на един месец. При отделни пациенти е възможно сърдечната честота да не се върне до изходните стойности до края на първия месец. Проводните нарушения обикновено са преходни и асимптоматични. Обикновено не изискват лечение и преминават в рамките на първите 24 часа на терапията. Ако се налага, понижаването на сърдечната честота, предизвикано от финголимод, може да бъде неутрализирано чрез парентерално приложение на атропин или изопреналин.

На всички пациенти трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) и да се измери кръвното налягане преди прилагане на първата доза Fingolimod Mylan и 6 часа след това. Всички пациенти трябва да бъдат проследени в продължение на 6 часа, за признаци и симптоми на брадикардия, чрез ежечасно измерване на пулса и кръвното налягане. Препоръчва се продължителен (в реално време) ЕКГ мониторинг по време на този 6-часов период на проследяване.

Същите предпазни мерки, както при приложение на първата доза, се препоръчват при преминаване на пациентите от лечение с 0,25 mg дневна доза към 0,5 mg дневна доза.

Ако след приема на дозата възникнат симптоми на брадиаритмия, трябва да се предприемат съответните клинични мерки, а проследяването да бъде продължено до изчезване на симптомите. Трябва да се назначи проследяване през цялата нощ, в медицинско заведение, ако при пациент се наложи фармакологична интервенция по време на проследяването след прилагане на първата доза и трябва да се проведе повторно същото проследяване след

прилагане на втората доза Fingolimod Mylan.

Ако сърдечната честота на 6-ия час е достигнала най-ниската стойност, след прилагане на първата доза (което предполага, че максималният фармакодинамичен ефект върху сърцето все още не се е проявил), проследяването трябва да бъде удължено най-малко с 2 часа и докато сърдечната честота не започне отново да се повишава. Освен това, ако след 6 часа сърдечната честота е <45 удара в минута при възрастни пациенти, <55 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст 12 години и повече или <60 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст от 10 до под 12 години, или ЕКГ-то показва новопоявил се AV блок втора или по-висока степен, или QTc интервал ≥ 500 msec, проследяването трябва да бъде удължено (най-малко и през нощта), до изчезване на находката. Появата, по което и да е време, на AV блок трета степен, също трябва да води до удължаване на проследяването (най-малко за през нощта).

Ефектите върху сърдечната честота и атриовентрикуларната проводимост, могат да се появят отново при подновяване на лечението с финголимод, като зависят от продължителността на прекъсването и времето от началото на лечението. Препоръчва се същото проследяване, както при започване на лечението, при прекъсването му (вж. точка 4.2).

Съобщават се много редки случаи на инверсия на Т-вълната при възрастни пациенти, лекувани с финголимод. В случай на инверсия на Т-вълната, предписващият лекар трябва да се увери, че липсват признаци или симптоми на миокардна исхемия. Ако се подозира наличие на миокардна исхемия, се препоръчва да се потърси консултация с кардиолог.

Поради риска от сериозни ритъмни нарушения или значима брадикардия, Fingolimod Mylan не трябва да се използва при пациенти със сино-атриален сърдечен блок, анамнеза за симптоматична брадикардия, повтарящ се синкоп или сърдечен арест, или при пациенти със значително удължаване на QT (QTc > 470 msec [възрастни пациенти от женски пол], QTc > 460 msec [педиатрични пациенти от женски пол] или > 450 msec [възрастни и педиатрични пациенти от мъжки пол]), пациенти с неконтролирана хипертония или тежка сънна апнея (вж. също точка 4.3). При такива пациенти, лечение с този лекарствен продукт може да се има предвид само, ако очакваните ползи превъзхождат потенциалните рискове, и ако се прецени, че е уместно провеждането на лечението, трябва да се потърси консултация с кардиолог, преди започване на лечението, за да се определи най-подходящия режим на проследяване. Препоръчва се поне разширено проследяване през нощта, при започване на лечението (вж. също точка 4.5).

Финголимод не е проучван при пациенти с аритмия, изискваща лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол). Антиаритмичните лекарствени продукти клас Ia и клас III се свързват с предизвикването на "torsades de pointes" при пациенти с брадикардия (вж. точка 4.3).

Опитът с финголимод е ограничен при пациенти, при които едновременно се провежда терапия с бета блокери, понижаващи сърдечната честота блокери на калциевите канали (като верапамил или дилтиазем) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (напр. ивабрадин, дигоксин, антихолинестеразни средства или пилокарпин). Тъй като започването на лечение с финголимод е свързано също и с понижаване на сърдечната честота (вж. също точка 4.8 "Брадиаритмия"), едновременното приложение на тези вещества, по време на започване на лечението, може да бъде свързано с тежка брадикардия и сърдечен блок. Поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота, не трябва да се започва лечение с Fingolimod Mylan при пациенти, които се лекуват с тези вещества по същото време (вж. също точка 4.5). При такива пациенти, лечение с финголимод може да се обсъди, само ако очакваните ползи превишават потенциалните рискове. Ако се обмисля лечение, трябва да се потърси консултация с кардиолог, във връзка с преминаването към други, не-понижаващи сърдечната честота лекарствени продукти, преди започване на лечението. Ако понижавашото сърдечната честота лечение не може да бъде спряно, трябва да се потърси консултация с

кардиолог, за да се определи най-подходящия режим на проследяване след първата доза, като се препоръчва разширено проследяване, най-малко през нощта (вж. също точка 4.5).

QT интервал

В проучване за продължителността на QT интервала в стационарно състояние при дози на финголимод от 1,25 или 2,5 mg и все още наличен негативен хронотропен ефект на финголимод, лечението с финголимод води до удължаване на QTc интервала като горна граница на 90% CI $\leq 13,0$ ms. Няма зависимост между дозата и продължителността на експозицията на финголимод и удължаването на QTc интервала. Няма данни за повишаване на честотата на случаите на удължаване на QTc интервала, абсолютно или спрямо изходните стойности, свързано с терапията.

Клиничната значимост на тази находка е неизвестна. В проучванията при пациенти с множествена склероза не са наблюдавани клинично значими ефекти по отношение на удължаването на QTc интервала, но и пациенти със съществуващ риск от удължаване на QTc интервала не са включвани в клиничните проучвания.

Лекарствените продукти, които могат да доведат до удължаване QTc интервала е най-добре да се избягват при пациенти със съответните рискови фактори, като например хипокалиемия или вродено удължаване на QT интервала.

Имуносупресивни ефекти

Финголимод има имуносупресивен ефект, който предразполага пациентите към риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции, които могат да имат летален изход, и повишава риска от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено такива на кожата. Лекарите трябва да проследяват внимателно своите пациенти, особено тези със съпътстващи заболявания или известни рискови фактори, като например предшестваща имуносупресивна терапия. Ако се подозира наличието на такъв риск, лекарят трябва да обмисли преустановяване на лечението при отделните случаи (вж. също точка 4.4 „Инфекции“ и „Кожни неоплазми“ и точка 4.8 „Лимфоми“).

Инфекции

Ключов фармакодинамичен ефект на финголимод е дозозависимото намаляване на броя на периферните лимфоцити, които достигат до 20-30% от изходните си нива. Този ефект се дължи на обратима секвестрация на лимфоцити в лимфоидната тъкан (вж. точка 5.1).

Преди да се започне лечение с Fingolimod Mylan трябва да бъде предоставено неотдавна направено изследване на пълната кръвна картина (ПКК) (т.е. в рамките на последните 6 месеца или след спиране на предшестваща терапия). Препоръчва се също така ПКК да се изследва периодично по време на лечението, на 3-ия месец и поне веднъж годишно след това, и при поява на признаци на инфекция. Ако се установи абсолютен лимфоцитен брой $< 0,2 \times 10^9/l$, лечението трябва да се преустанови до подобряване на лимфоцитния брой, тъй като по време на клиничните изпитвания лечението с финголимод е било спирано при пациенти с абсолютен лимфоцитен брой $< 0,2 \times 10^9/l$.

Започването на лечение с Fingolimod Mylan трябва да бъде отложено при пациенти с тежка активна инфекция до нейното отшумяване.

Ефектите на Fingolimod Mylan върху имунната система могат да повишат риска от възникване на инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. точка 4.8). Необходимо е прилагането на ефективни диагностични и терапевтични стратегии при пациентите със симптоми на инфекция по време на лечението. Когато се оценява пациент, при който се подозира инфекция, която може да е сериозна, трябва да се има предвид консултация с лекар с

опит в лечението на инфекции. По време на лечението, пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно на своя лекар за появата на симптоми на инфекция.

При развитие на сериозна инфекция, трябва да се обмисли временно спиране на лечението с Fingolimod Mylan и да се направи преоценка на съотношението полза-риск преди възобновяване на терапията.

Елиминирането на финголимод след спиране на терапията може да продължи до два месеца, затова и през този период трябва да се продължи наблюдението за поява на инфекция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за появата на симптоми на инфекция до 2 месеца след спиране на лечението.

Херпес- вирусна инфекция

Сериозни, животозастрашаващи и понякога фатални случаи на енцефалит, менингит или менингоенцефалит, причинени от херпес симплекс вирус или варицела зостер вирус, са възникнали при финголимод по всяко време в хода на лечението. Ако възникнат херпесен енцефалит, менингит или менингоенцефалит, лечението трябва да се преустанови и да се назначи подходящо лечение за съответната инфекция.

Преди започване на лечение с Fingolimod Mylan е необходимо да се оцени имунитета на пациентите срещу варицела (лещенка). При пациенти, при които липсва потвърдена от медицински специалист анамнеза за прекарана варицела или документация за проведен пълен курс на ваксинация с ваксина срещу варицела, се препоръчва да се изследва наличието на антитела срещу варицела зостер вирус (VZV), преди започване на терапията с финголимод. При пациентите без антитела, се препоръчва провеждане на пълен курс на ваксинация с ваксина срещу варицела, преди да се започне лечение с този лекарствен продукт (вж. точка 4.8). Започването на лечението с финголимод трябва да се отложи с един месец, за да се получи пълен ефект от ваксинацията.

Криптококов менингит

Съобщават се случаи на криптококов менингит (гъбична инфекция), понякога с летален изход, по време на постмаркетинговия период след приблизително 2-3 години лечение, въпреки че точна връзка с продължителността на лечението не е известна (вж. точка 4.8). При пациентите със симптоми и признаци съответстващи на криптококов менингит (напр. главоболие, съпроводено от промени в съзнанието, като обърканост, халюцинации и/или личностни промени) трябва да бъде проведена внимателна диагностична оценка. При диагностициране на криптококов менингит, лечението с финголимод трябва да се преустанови и да се започне съответна терапия. Трябва да се проведе мултидисциплинарна консултация (напр. със специалист по инфекциозни заболявания), ако подновяването на лечението с финголимод е основателно.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщават се за случаи на ПМЛ по време на лечение с финголимод, след разрешението за употреба (вж. точка 4.8). Това е опортюнистична инфекция, причинявана от вируса на Джон Кънингам (John Cunningham virus, JCV), която може да бъде фатална или да доведе до тежка инвалидност. Случаите на ПМЛ са възникнали след приблизително 2-3 години лечение като монотерапия, без предшестваща експозиция на натализумаб. Въпреки че изчисленият риск изглежда се увеличава при кумулативна експозиция с течение на времето, точна връзка с продължителността на лечението не е известна. Допълнителни случаи на ПМЛ са възникнали при пациенти, които преди това са били лекувани с натализумаб, за който е известно, че е свързан с ПМЛ. ПМЛ може да възникне само при наличие на инфекция с JCV. Ако се предприеме изследване за JCV, трябва да се има предвид, че влиянието на лимфопенията върху точността на изследването за анти-JCV антитела не е проучено при пациенти, лекувани с финголимод. Също така, трябва да се има предвид, че негативен тест за анти-JCV антитела не изключва възможността за последваща инфекция с JCV. Преди да се започне лечение с финголимод е необходим изходен ЯМР (обикновено в рамките на 3 месеца) като референция.

Находките от изследването с ЯМР може да са явни преди наличието на клинични признаци или симптоми. По време на рутинните проследяващи ЯМР изследвания (в съответствие с националните и местните препоръки) лекарите трябва да внимават за поява на лезии, предполагащи наличие на ПМЛ. ЯМР може да се счита като част от повишената бдителност при пациенти, за които се счита, че са с повишен риск за развитие на ПМЛ. Съобщава се за случаи на асимтоматична ПМЛ въз основа на находки от ЯМР, както и за наличие на ДНК от JCV в гръбначно-мозъчната течност при пациенти, лекувани с финголимод. Ако се подозира ПМЛ, трябва незабавно да се направи ЯМР с диагностична цел, а лечението с финголимод трябва временно да се спре, докато не се изключи ПМЛ.

Инфекция с човешки папилома вирус (HPV)

По време на постмаркетинговия период се съобщават случаи на инфекция с HPV, включително папиломи, дисплазия, брадавици и рак, свързан с HPV, при лечение с финголимод. Поради имunosупресивните свойства на финголимод трябва да се обмисли имунизация срещу HPV преди започване на лечението с финголимод, като се следват препоръките за имунизация. Препоръчва се скрининг за злокачествени заболявания, включително цитонамазка (PAP тест), съгласно стандартната практика.

Макулен едем

При 0,5% от пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg се съобщава за макулен едем с или без зрителни нарушения, развиващ се предимно през първите 3-4 месеца от лечението (вж. точка 4.8). Поради тази причина, на 3-4 месец след започване на лечението се препоръчва провеждането на офталмологичен преглед. Ако пациентите съобщят за някакви зрителни нарушения по което и да е време след започване на лечението, трябва да бъде проведено изследване на фундуса и макулата.

Пациентите с анамнеза за увеит и пациентите със захарен диабет са с повишен риск от развитие на макулен едем (вж. точка 4.8). Финголимод не е проучван при пациенти с множествена склероза и захарен диабет. Препоръчва се при пациентите с множествена склероза и захарен диабет или анамнеза за увеит да бъде провеждан очен преглед преди започване на лечението, след което да бъдат проследявани по време на лечението.

Продължаването на лечението при пациенти с макулен едем не е проучвано. Препоръчва се спиране на лечението с Fingolimod Mylan при развитие на макулен едем. Решението дали да се възобнови терапията след обратно развитие на макулния едем трябва да бъде взето като се имат предвид потенциалните ползи и рискове при отделните пациенти.

Чернодробно увреждане

Съобщава се за повишение на чернодробните ензими, особено на аланин аминотрансминазата (АЛАТ), но също и на гама глутамилтрансферазата (ГГТ) и на аспартат трансминазата (АСАТ) при пациенти с множествена склероза, провеждащи лечение с финголимод. Съобщава се също за няколко случая на остра чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация, и клинично значимо чернодробно увреждане. Признаци на чернодробно увреждане, включително значително повишение на серумните нива на чернодробните ензими и повишен общ билирубин, са настъпили в рамките на десет дни след прием на първата доза, докладвани също така и след продължителна употреба. В клиничните изпитвания при 8,0% от възрастните пациенти на лечение с финголимод 0,5 mg е наблюдавано повишаване на АЛАТ 3 и повече пъти над горна граница на нормата (ГГН) спрямо 1,9% от пациентите на лечение с плацебо. Повишаване 5-пъти над ГГН възниква при 1,8% от пациентите на финголимод и при 0,9% от пациентите на плацебо. По време на клиничните изпитвания лечението е било спирано при повишение над 5 пъти ГНГ. При подновяване на лечението при част от пациентите отново е наблюдавано повишаване на трансминазите, което доказва наличието на връзка с приема на финголимод. При клинични проучвания, е наблюдавано повишаване на трансминазите по всяко време в хода на лечението, въпреки че най-често е наблюдавано през първите 12 месеца.

Серумните нива на трансaminaзите се връщат до нормалните стойности приблизително 2 месеца след спиране на лечението.

Финголимод не е проучван при пациенти с тежко предшестващо чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и не трябва да се прилага при такива пациенти (вж. точка 4.3).

Поради имunosупресивните свойства на финголимод започването на лечението трябва да бъде отложено при пациенти с активна хепатит вирусна инфекция.

Преди да се започне лечение трябва да се предоставят направени неотдавна (т.е. в рамките на последните 6 месеца) изследвания на трансaminaзите и билирубина. При липса на клинични симптоми, нивата на чернодробните трансaminaзи и серумния билирубин трябва да се проследят на 1 ви, 3 ти, 6 ти, 9 ти и 12 ти месец от лечението и периодично след това до 2 месеца след преустановяване на финголимод. При липса на клинични симптоми, ако чернодробните трансaminaзи са над 3 пъти, но по-малко от 5 пъти ГГН, без повишение на серумния билирубин, трябва да се назначи по-често проследяване, включително на серумния билирубин и алкалната фосфатаза (АФ), за да се установи дали настъпват допълнителни повишения, и да се разбере дали има алтернативна етиология на чернодробната дисфункция. Ако чернодробните трансaminaзи са поне 5 пъти ГГН или поне 3 пъти ГГН, свързани с някакво повишение на серумния билирубин, лечението трябва да се преустанови. Проследяването на черния дроб трябва да продължи. Ако серумните нива се нормализират (включително, ако се открие алтернативна причина за чернодробната дисфункция), финголимод може да се възобнови въз основа на внимателна оценка на съотношението полза-риск за пациента.

При пациенти, при които се наблюдават симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция като необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия или жълтеница и/или потъмняване на урината, трябва незабавно да бъдат изследвани чернодробните ензими и билирубин, и да бъде спряно лечението, ако се потвърди значимо чернодробно увреждане. Лечението не трябва да се подновява, освен ако не се установи правдоподобна алтернативна етиология за признаците и симптомите на чернодробното увреждане.

Въпреки че липсват данни, които да доказват, че по време на приема на финголимод при пациентите с предшестващо чернодробно заболяване е по-вероятно да бъдат наблюдавани повишени стойности на чернодробните функционални тестове, е необходимо повишено внимание при пациенти с анамнеза за предшестващо значимо чернодробно заболяване.

Ефекти върху кръвното налягане

Пациентите с артериална хипертония, неповлияваща се от приема на лекарствени средства са били изключени от предмаркетинговите клинични изпитвания, поради което е необходимо специално внимание при лечение с Fingolimod Mylan на пациенти с неконтролирана хипертония.

По време на клиничните изпитвания за множествена склероза (МС) при пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg е наблюдавано повишаване приблизително с 3 mmHg на систолното кръвно налягане и приблизително с 1 mmHg на диастолното кръвно налягане, отчетено за първи път приблизително един месец след започване на лечението и персистиращо при продължаване на лечението. В хода на две-годишно плацебо-контролирано проучване при 6,5% от пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg се съобщава за хипертония като нежелана реакция и при 3,3% от пациентите на плацебо. Следователно, кръвното налягане трябва да бъде редовно проследявано по време на лечението.

Ефекти върху дихателната система

На 1-ия месец от започването на лечение с финголимод се наблюдава минимално, дозозависимо намаляване на стойностите на форсирания експираторен обем за 1 секунда

(ФЕО1) и дифузионния капацитет за въглероден окис (DLCO), което се задържа и впоследствие. Той трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко заболяване на дихателната система, белодробна фиброза и хронична обструктивна белодробна болест (вж. точка 4.8).

Синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ)

В клиничните изпитвания и постмаркетинговия период се съобщават редки случаи на СОЗЕ при доза от 0,5 mg (вж. точка 4.8). Симптомите включват внезапна поява на силно главоболие, гадене, повръщане, нарушение на съзнанието, зрителни нарушения и гърчове. Симптомите на СОЗЕ обикновено са обратими, но могат да се развият до исхемичен инсулт или мозъчен кръвоизлив. Забавянето на диагнозата и лечението могат да доведат до трайни неврологични последици. Ако се подозира СОЗЕ, приемът на Fingolimod Mylan трябва да се преустанови.

Предшестващо лечение с имunosупресивни или имуномодулиращи терапии

Не са провеждани изпитвания, които да оценят ефикасността и безопасността на финголигод при преминаване на пациентите от терифлуномид, диметил фумарат или алемтузумаб към лечение с финголигод. При преминаване на пациентите от лечение с друга модифицираща болестта терапия към финголигод, трябва да се има предвид какъв е полуживотът на другата терапия, за да се избегнат адитивни имунни ефекти и същевременно да се минимизира риска от рецидив на заболяването. Препоръчва се да се изследва пълна кръвна картина преди започване на лечението с Fingolimod Mylan, за да е сигурно, че имунните ефекти на предхождащата терапия (напр. цитопения) са отминали.

Като цяло лечението с Fingolimod Mylan може да започне веднага след спирането на интерферон или глатирамер ацетат.

При диметил фумарат периодът на медикаментозно почистване трябва да бъде достатъчен, за да се възстанови пълната кръвна картина преди да се започне лечение.

Поради дългия полуживот на натализумаб, елиминирането му обикновено продължава до 2-3 месеца след спирането. Терифлуномид също се елиминира бавно от плазмата. Без процедура за ускорено елиминиране, клирънсът на терифлуномид от плазмата може да отнеме от няколко месеца до 2 години. Препоръчва се процедура за ускорено елиминиране, така както е описано в кратката характеристика на продукта терифлуномид, или период на алтернативно медикаментозно почистване не по-кратък от 3,5 месеца. Необходимо е повишено внимание във връзка с потенциалната възможност за едновременна изява на ефекти върху имунната система при преминаване на пациентите от натализумаб и терифлуномид към финголигод.

Алемтузумаб има силни и продължителни имunosупресивни ефекти. Тъй като точната продължителност на тези ефекти не е известна, не се препоръчва започване на лечение с финголигод след терапия с алемтузумаб, освен ако ползите от това лечение не превъзхождат несъмнено рисковете при отделния пациент.

Решението за провеждане на продължителна съпътстваща терапия с кортикостероиди, трябва да се вземе след внимателна преценка.

Едновременно прилагане с мощни СУР450 индуктори

Комбинирането на финголигод с мощни СУР450 индуктори трябва да се прилага с повишено внимание. Не се препоръчва съпътстващо приложение с жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

Злокачествени заболявания

Кожни злокачествени заболявания

Съобщават се случаи на базалноклетъчен карцином (БКК) и други кожни неоплазми, включително злокачествен меланом, сквамозноклетъчен карцином, сарком на Kaposi и Merkel-клетъчен карцином, при пациенти, приемащи финголимод (вж. точка 4.8). Необходимо е да се следи за появата на кожни лезии и се препоръчват превантивни прегледи на кожата при започване на лечението и на всеки 6 до 12 месеца, според клиничната преценка. Ако се установят подозрителни кожни лезии, пациентът трябва да бъде насочен към дерматолог.

Тъй като потенциалният риск за възникване на кожни неоплазми нараства, пациентите, лекувани с финголимод трябва да бъдат предупредени, да не се излагат на слънчева светлина без защита. При тези пациенти не трябва да се прилага съпътстваща фототерапия с UV В лъчение или PUVA-фототерапия.

Лимфоми

Има случаи на поява на лимфом в клиничните проучвания и при постмаркетингови условия (вж. точка 4.8). Съобщените случаи са хетерогенни по природа, основно неходжкинов лимфом, включително В-клетъчни и Т-клетъчни лимфоми. Наблюдавани са и случаи на кожен Т-клетъчен лимфом (*mycosis fungoides*). Наблюдаван е и един летален случай при Epstein-Barr вирус (EBV) положителен В-клетъчен лимфом. Ако се подозира появата на лимфом, лечението с финголимод трябва да се преустанови.

Жени с детероден потенциал

Поради риск за плода финголимод е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Преди започване на лечението жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за съществуващия риск за плода, трябва да имат отрицателен резултата от тест за бременност и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след преустановяване на лечението (вж. точки 4.3 и 4.6 и информацията, съдържаща се в обучителните материали).

Псевдотуморни лезии

Съобщават се редки случаи на поява на псевдотуморни лезии, свързани с рецидив на МС, при постмаркетингови условия. В случай на тежък рецидив трябва да се направи ЯМР, за да се изключат псевдотуморни лезии. Преустановяването на лечението трябва да се обмисли от лекуващия лекар при всеки случай поотделно, като се вземат предвид индивидуалните ползи и рискове.

Възвръщане на активността на заболяването (рибаунд) след преустановяване на лечението с финголимод

По време на постмаркетинговия период рядко се наблюдава тежко обостряне на заболяването при някои пациенти, спрели лечението с финголимод. Обикновено се наблюдава в рамките на 12 седмици след спиране на лечението с финголимод, но е съобщавано и до 24 седмици след преустановяване на лечението с финголимод. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при спиране на лечението. Ако се прецени, че е необходимо преустановяване на лечението с финголимод, трябва да се има предвид възможността за повторна поява на изключително висока активност на заболяването, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за съответните признаци и симптоми и да се започне подходящо лечение, ако е необходимо (вж. „Спиране на терапията“ по-долу).

Спиране на терапията

При вземане на решение за спиране на лечението с Fingolimod Mylan е необходимо да се осигури 6-седмичен интервал без терапия, въз основа на полуживота на лекарството, за да може финголимод да се изчисти от кръвообращението (вж. точка 5.2). Броят на лимфоцитите постепенно се връща до нормалните стойности в рамките на 1-2 месеца след спиране на лечението при повечето пациенти (вж. точка 5.1), въпреки че пълното възстановяване може да отнеме значително повече време при някои пациенти. Започването на други терапии през този период ще доведе до едновременна експозиция и на финголимод. Употребата на имunosупресори скоро след спиране на лечението с Fingolimod Mylan може да доведе до адитивен ефект по отношение на имунната система и поради тази причина е необходимо повишено внимание.

Необходимо е също така повишено внимание при спиране на лечението с финголимод поради риска от рибанд (вж. „Възвръщане на активността на заболяването (рибанд) след преустановяване на финголимод“ по-горе). Ако преустановяването на приема на Fingolimod Mylan се счита за необходимо, пациентите трябва да бъдат проследявани през този период за съответните признаци на възможен рибанд.

Повлияване на серологичните тестове

Тъй като финголимод намалява броя на лимфоцитите като ги преразпределя в периферните лимфоидни органи, при пациенти на лечение с Fingolimod Mylan броят на периферните лимфоцити не може да бъде използван за оценка на лимфоцитния статус. За лабораторните тестове, при които се използват циркулиращи мононуклеарни клетки е необходимо набавянето на по-голям обем кръв поради намаления брой на циркулиращите лимфоцити.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти е подобен на този при възрастни и поради тази причина предупрежденията и предпазните мерки при възрастни са приложими и при педиатричните пациенти.

По-специално, при предписване на Fingolimod Mylan при педиатрични пациенти трябва да се има предвид следното:

- Трябва да се следват предпазните мерки след приложение на първата доза (вж. „Брадиаритмия“ по-горе). Същите предпазни мерки, както при приложение на първата доза, се препоръчват при преминаване на пациентите от лечение с 0,25 mg дневна доза към 0,5 mg дневна доза.
- В контролираното педиатрично изпитване D2311 се съобщават случаи на гърчове, тревожност, понижено настроение и депресия, с по-висока честота при пациентите, лекувани с финголимод, в сравнение с пациентите на лечение с интерферон бета-1a. Необходимо е повишено внимание в тази подгрупа (вж. „Педиатрична популация“ в точка 4.8).
- Забелязано е леко повишаване на билирубина в изолирани случаи при педиатрични пациенти на лечение с финголимод.
- Препоръчва се на педиатричните пациенти да се направят всички имунизации, съгласно настоящите ръководства за имунизации, преди започване на лечението с Fingolimod Mylan (вж. точка „Инфекции“ по-горе).
- Има много ограничени данни при деца на възраст 10–12 години с тегло под 40 kg или стадий на развитие по Танер < 2 (вж. точки 4.8 и 5.1). Необходимо е повишено внимание в тези подгрупи поради наличието на много ограничени данни от клиничните проучвания.
- Липсват данни за дългосрочната безопасност в педиатричната популация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антинеопластична, имуномодулираща или имуносупресивна терапия

Не трябва да се прилага едновременно с антинеопластична, имуномодулираща или имуносупресивна терапия поради повишения риск от адитивни ефекти върху имунната система (вж. точки 4.3 и 4.4).

Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти, при които продължително време са прилагани лекарства, повлияващи имунната система, като натализумаб, терифлуномид или митоксантрон (вж. точка 4.4). В клиничните изпитвания при пациенти с множествена склероза, едновременното приложение на кратки курсове кортикостероиди за лечение на рецидивите, не е било свързано с повишена честота на инфекции.

Ваксини

По време на лечението и до два месеца след спиране на лечението с Fingolimod Mylan ваксините могат да бъдат по-малко ефективни. Употребата на живи атеноиране ваксини може да крие риск от инфекции и поради тази причина трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 4.8).

Вещества, предизвикващи брадикардия

Финголимод е бил проучван при прилагане в комбинация с атенолол и дилтиазем. При прилагане на финголимод с атенолол в хода на проучване за взаимодействия при здрави доброволци е наблюдавано 15% намаляване на сърдечната честота. Не трябва да се започва лечение с Fingolimod Mylan при пациенти, приемащи бета блокери или други вещества, които могат да намалят сърдечната честота като антиаритмици клас Ia и III, калциеви антагонисти (като верапамил или дилтиазем), ивабрадин, дигоксин, антихолинергични средства или пилокарпин, поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако се обмисля лечение с този лекарствен продукт при такива пациенти, трябва да се потърси консултация с кардиолог във връзка с преминаването към други лекарствени продукти, които не понижават сърдечната честота или съответно проследяване при започване на лечението, като се препоръчва проследяване най-малко през нощта, ако понижавашите сърдечната честота лекарства не могат да бъдат спрени.

Фармакокинетични взаимодействия на други вещества с финголимод

Финголимод се метаболизира предимно от CYP4F2. Други ензими като CYP3A4 също допринасят за неговия метаболизъм, особено в случаите на силно индуциране на CYP3A4. Мощните инхибитори на транспортиращите протеини не се очаква да оказват влияние върху диспозицията на финголимод. Едновременното прилагане на финголимод с кетоконазол води до 1,7-пъти повишаване на експозицията (AUC) на финголимод и финголимод фосфат чрез инхибиране на CYP4F2. Необходимо е повишено внимание при съвместното приложение с вещества, които инхибират CYP3A4 (протеазни инхибитори, противогъбични азоли, някои макролиди като кларитромицин или телитромицин).

В стационарно състояние, едновременното прилагане на карбамазепин 600 mg два пъти дневно и единична доза на финголимод от 2 mg, намалява AUC на финголимод и неговия метаболит приблизително с 40%. Другите силни CYP3A4 ензимни индуктори, като например рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, ефавиренц и жълт кантарион, също могат да намалят AUC на финголимод и неговия метаболит поне с толкова. Тъй като това може потенциално да повлияе отрицателно ефикасността, едновременното им прилагане трябва да се прави с повишено внимание. Едновременното прилагане с жълт кантарион, не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия на финголимод с други вещества

Малко вероятно е финголимод да взаимодейства с вещества, които се метаболизират предимно от CYP450 ензимите или са субстрати на главните транспортни протеини.

Едновременното прилагане на финголимод и циклоспорин не води до промени в експозицията както на циклоспорин така и на финголимод. Следователно, не се очаква финголимод да повлиява фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4.

Едновременното прилагане на финголимод с перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел) не предизвиква промени в експозицията пероралните контрацептиви. Не са провеждани проучвания за взаимодействия на финголимод с перорални контрацептиви, съдържащи прогестагени, въпреки това не се очаква финголимод да оказва влияние върху тяхната експозиция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Финголимод е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3). Поради тази причина преди започване на лечението при жени с детероден потенциал трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност и да се направи консултация във връзка със сериозния риск за плода. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след преустановяване на лечението с финголимод, тъй като след преустановяване на лечението са необходими приблизително 2 месеца за елиминиране на финголимод от организма (вж. точка 4.4).

Конкретни мерки са включени също така в обучителните материали. Тези мерки трябва да се въведат преди финголимод да се предпише на бременни пациентки и по време на лечението.

Когато се спира лечението с финголимод при планиране на бременност, трябва да се има предвид възможността за възвръщане на активността на заболяването (вж. точка 4.4).

Бременност

Въз основа на опита при хора, постмаркетинговите данни предполагат, че употребата на финголимод е свързана с 2-кратно повишение на риска от възникване на големи вродени малформации, когато се прилага по време на бременност, сравнено с честотата, наблюдавана в общата популация (2-3%; EUROCAT).

Най-често съобщаваните големи малформации са следните:

- Вродени сърдечни заболявания като междупредсърден или междукамерен септален дефект, тетралогия на Фало
- Бъбречни аномалии
- Мускулноскелетни аномалии

Лисват данни за влиянието на финголимод върху родовия процес и раждането.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително загуба на плода и органни аномалии, особено наличие на персистиращ трункус артериозус и междукамерен септален дефект (вж. точка 5.3). Известно е, че рецепторът върху който оказва влияние финголимод (сфингозин 1-фосфат рецептор) участва в образуването на съдовете по време на ембриогенезата.

Затова финголимод е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Финголимод

трябва да се спре 2 месеца преди планирането на бременност (вж. точка 4.4). Ако жена забременее по време на лечението, приемът на финголимод трябва да се преустанови. Необходимо е да се направи медицинска консултация относно риска от увреждане на плода, свързан с лечението и да се провеждат ултразвукови прегледи.

Кърмене

Финголимод се екскретира в млякото на животни, при които е прилаган през периода на лактация (вж. точка 5.3). Поради възможността от поява на сериозни нежелани реакции към финголимод при кърмачета, жени приемачи Fingolimod Mylan не трябва да кърмят.

Фертилитет

Данните от предклиничните проучвания не показват финголимод да е свързан с повишен риск от намаляване на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Финголимод не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Независимо от това, е възможна появата на замаяност или сънливост при започване на лечението. Препоръчва се, при започване на Fingolimod Mylan, пациентите да останат в продължение на 6 часа под наблюдение (вж. точка 4.4 “Брадиаритмия”).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 10\%$) при доза 0,5 mg са главоболие (24,5%), повишени чернодробни ензими (15,2%), диария (12,6%), кашлица (12,3%), грип (11,4%), синусит (10,9%) и болки в гърба (10,0%).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит, получени чрез спонтанни съобщения за случаи или случаи, описани в литературата са представени по-долу. Честотите са определени като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации	
Много чести	Грип
	Синузит
Чести	Херпес вирусни инфекции
	Бронхит
	<i>Тинеа верзиколор</i>
Нечести	Пневмония
С неизвестна честота	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)**
	Криптококови инфекции**
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести	Базалноклетъчен карцином

Нечести	Злокачествен меланом****
Редки	Лимфом***
	Сквамозноклетъчен карцином****
Много редки	Сарком на Kaposi****
С неизвестна честота	Merkel-клетъчен карцином***
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Лимфопения
	Левкопения
Нечести	Тромбоцитопения
С неизвестна честота	Автоимунна хемолитична анемия*** Периферни отоци***
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария и ангиоедем при започване на лечението***
Психични нарушения	
Чести	Депресия
Нечести	Депресивно настроение
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност
	Мигрена
Нечести	Гърч
Редки	Синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ)*
С неизвестна честота	Тежко влошаване на заболяването след преустановяване на приема на финголимод***
Нарушения на очите	
Чести	Замъглено зрение
Нечести	Макулен едем
Сърдечни нарушения	
Чести	Брадикардия
	Атриовентрикуларен блок
Много редки	Инверсия на Т-вълната***
Съдови нарушения	
Чести	Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Кашлица
Чести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диария
Нечести	Гадене***
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота:	Остра чернодробна недостатъчност***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Екзема
	Алопеция
	Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Болка в гърба
Чести	Миалгия
	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Астения
Изследвания	

Много чести	Повишаване на чернодробните ензими (повишаване на аланин трансминаза, гама глутамилтрансферазата, аспарат трансминазата)
Чести	Понижаване на теглото*** Повишаване на триглицеридите в кръвта
Нечести	Намален брой на неутрофилите
*	Категорията по честота е определена въз основа на експозицията на приблизително 10 000 пациенти на финголимод в хода на всички клинични изпитвания.
**	Съобщава се за ПМЛ и криптококови инфекции (включително случаи на криптококов менингит) по време на постмаркетинговия период (вж. точка 4.4).
***	Нежелани реакции от спонтанни съобщения и литературни случаи.
****	Категорията по честота и оценката на риска са определени въз основа на експозицията на повече от 24 000 пациенти на финголимод 0,5 mg във всички клинични изпитвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

В клиничните проучванията за множествена склероза общата честота на инфекциите (65,1%) при прилагане на доза от 0,5 mg е подобна на плацебо. Въпреки това, инфекциите на долни дихателни пътища, предимно бронхити и в по-малка степен херпесни инфекции и пневмонии са били по-чести при пациентите на лечение с финголимод.

Съобщават се няколко случая на дисеминирана херпесна инфекция, включително с фатален изход, при доза от 0,5 mg.

През постмаркетинговия период има съобщения за случаи на инфекции с опортюнистични патогени, като вируси (напр. варицела-зостер вирус [VZV], вирус на Джон Кънингам [JCV], причиняващ прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, херпес симплекс вирус [HSV]), гъбички (напр. криптококи, включително криптококов менингит) или бактерии (напр. атипичен микобактерий), някои от случаите са били с летален изход (вж. точка 4.4).

По време на постмаркетинговия период се съобщават случаи на инфекция с HPV, включително папиломи, дисплазия, брадавици и рак, свързан с HPV, при лечение с финголимод. Поради имunosупресивните свойства на финголимод трябва да се обмисли имунизация срещу HPV преди започване на лечението с финголимод, като се следват препоръките за имунизация. Препоръчва се скрининг за злокачествени заболявания, включително цитонамазка (PAP тест), съгласно стандартната практика.

Макулен едем

В клиничните проучвания за множествена склероза макулен едем е наблюдаван при 0,5% от пациентите, лекувани с препоръчителната доза от 0,5 mg и при 1,1% от пациентите, лекувани с по-високата доза от 1,25 mg. Част от пациентите са имали замъгляване на зрението или намаляване на зрителната острота, но други са били асимптоматични и са били диагностицирани по време на редовните офталмологични прегледи. Като цяло макулният едем се е повлиял благоприятно или е претърпял спонтанно обратно развитие след спиране на лечението. Рискът от рецидив след възобновяване на лечението не е проучван.

Честотата на случаите на макулен едем е повишена при пациенти с множествена склероза и анамнеза за увеит (17% с анамнеза за увеит спрямо 0,6% без анамнеза за увеит). Финголимод не е проучвана при пациенти с множествена склероза и захарен диабет – заболяване, свързано с повишен риск за развитие на макулен едем (вж. точка 4.4). В клиничните проучвания при бъбречно трансплантирани, в които са били включени пациентите със захарен диабет, лечението с финголимод 2,5 mg и 5 mg е довело до двукратно повишаване на честотата на

случаите на макулен едем.

Брадиаритмия

Започването на лечение води до преходно намаляване на сърдечната честота и може да е свързано със забавяне в атриовентрикуларната проводимост. В клиничните проучвания за множествена склероза максималното понижение на сърдечната честота е наблюдавано до 6 часа след започване на лечението със средно понижение на сърдечната честота с 12-13 удара за минута при финголимод 0,5 mg. Рядко се наблюдава сърдечна честота под 40 удара в минута при възрастни пациенти и под 50 удара в минута при педиатрични пациенти на лечение с финголимод 0,5 mg. Средната стойност на сърдечната честота се връща до нормалните изходни стойности в рамките на един месец след започване на лечението. Брадикардията като цяло е асимптоматична, но при някои пациенти се наблюдават леки до умерени симптоми, включително хипотония, замаяност, умора и/или палпитации, които изчезват в рамките на първите 24 часа след започване на лечението (вж. също точки 4.4 и 5.1).

В клиничните проучвания за множествена склероза атриовентрикуларен блок първа степен (удължен PR интервал на ЕКГ) се установява след започване на лечението при възрастни и педиатрични пациенти. В клиничните изпитвания при възрастни пациенти възниква при 4,7% от пациентите на финголимод 0,5 mg, при 2,8% от пациентите на интрамускулен интерферон бета-1a и при 1,6% от пациентите на плацебо. Атриовентрикуларен блок втора степен се установява при по-малко от 0,2% от възрастните пациенти на финголимод 0,5 mg. През постмаркетинговия период са наблюдавани изолирани случаи на преходен, спонтанно отзвучаващ пълен AV блок, по време на 6-часовия период на проследяване след прилагане на първата доза финголимод. Пациентите се възстановяват спонтанно. Нарушенията в проводимостта, наблюдавани по време на клиничните изпитвания и през постмаркетинговия период, обичайно са преходни, асимптоматични и изчезват в рамките на първите 24 часа след започване на лечението. Въпреки че при повечето пациенти не се налага вземането на медицински мерки, при един пациент на лечение с финголимод 0,5 mg е даден изопреналин поради асимптоматичен атриовентрикуларен блок втора степен тип Мьобиц I.

По време на постмаркетинговия период, до 24 часа след прилагане на първата доза, се наблюдават отделни, по-късно възникващи нежелани събития, включително транзиторна асистолия и необяснима смърт. Тези случаи са в резултат на едновременен прием на други лекарствени продукти и/или на предшестващо заболяване. Връзката между тези събития и финголимод е неопределена.

Кръвно налягане

В клиничните проучвания за множествена склероза финголимод 0,5 mg е бил свързан с повишаване на кръвното налягане средно с приблизително 3 mmHg на систолното кръвно налягане и приблизително с 1 mmHg на диастолното кръвно налягане, проявяващо се приблизително един месец след започване на лечението. Повишаването на кръвното налягане персистира докато продължава лечението. Случаи на хипертония се съобщават при 6,5% от пациентите на лечение с финголимод 0,5 mg и при 3,3% от пациентите на плацебо. През постмаркетинговия период, през първия месец от започване на лечението и през първия ден от лечението, се съобщава за случаи на хипертония, при които може да се наложи лечение с антихипертензивни средства или спиране на финголимод (вж. също точка 4.4 “Ефекти върху кръвното налягане”).

Чернодробна функция

Съобщава се за повишаване на чернодробните ензими при възрастни и педиатрични пациенти с множествена склероза, провеждащи лечение с финголимод. В клиничните изпитвания при 8,0% и 1,8% от възрастните пациенти на лечение с финголимод 0,5 mg се наблюдава асимптоматично повишаване на плазмените нива на АЛАТ съответно ≥ 3 x ГГН (горна граница на нормата) и ≥ 5 x ГГН. При някои пациенти при повторно прилагане на лекарството се наблюдава повторно повишаване на чернодробните трансаминази, подкрепяйки връзката с приема на лекарствения продукт. При клинични проучвания, е наблюдавано повишаване на

трансаминазите по всяко време в хода на лечението, въпреки че най-често е наблюдавано през първите 12 месеца. Нивата на АЛАТ са се върнали до обичайните си стойности в рамките на 2 месеца след спирането на лечението. При малък брой пациенти (N=10 при 1,25 mg, N=2 при 0,5 mg), при които повишаването на АЛАТ е било ≥ 5 х ГГН и които са продължили лечението с финголимод, повишените нива на АЛАТ са се върнали до нормалните изходни стойности в рамките на приблизително 5 месеца (вж. също точка 4.4 “Чернодробна функция”).

Нарушения на нервната система

В хода на клиничните проучвания възникват редки случаи на нарушения на нервната система при пациентите на лечение с финголимод в по-високи дози (1,25 или 5,0 mg), включително исхемичен и хеморагичен инсулт и атипични неврологични нарушения, като например събития наподобяващи остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДМ).

Съобщават се случаи на гърчове, включително епилептичен статус, при употребата на финголимод в клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия период.

Съдови нарушения

Съобщава се за редки случаи на периферна артериална оклузивна болест при пациенти на лечение с финголимод в по-високи дози (1,25 mg).

Дихателна система

На 1-ия месец от започване на лечението с финголимод се наблюдава минимално дозозависимо понижение в стойностите на форсирания експираторен обем (ФЕО1) и дифузионния капацитет за въглероден окис (DLCO), което персистира и нататък. На 24-ия месец понижението спрямо изходните стойности в процента на очаквания ФЕО1 е 2,7% за финголимод 0,5 mg и 1,2% за плацебо, като разликата изчезва след прекратяване на лечението. За DLCO понижението на 24-ия месец е 3,3% за финголимод 0,5 mg и 2,7% за плацебо (вж. също точк 4.4, Ефекти върху дихателната система).

Лимфони

Наблюдавани са случаи на лимфом от различен вид, както в клиничните проучвания, така и по време на постмаркетинговия период, включително един фатален случай на Епщайн-Бар вирус (EBV) положителен В-клетъчен лимфом. Честотата на случаите на Неходжкинов лимфом (В-клетъчен и Т-клетъчен) в клиничните изпитвания е по-висока от очакваната в общата популация. По време на постмаркетинговия период се съобщават няколко случая на Т-клетъчен лимфом, включително случаи на кожен Т клетъчен лимфом (микозис фунгоидес) (вж. също точка 4.4, Злокачествени заболявания).

Хемофагоцитен синдром (ХФС)

Съобщават се много редки случаи на хемофагоцитен синдром с летален изход при пациенти, лекувани с финголимод във връзка с инфекция. ХФС е рядко състояние, което се описва във връзка с инфекции, имunosупресия и редица автоимунни заболявания.

Педиатрична популация

В контролираното педиатрично изпитване D2311 (вж. точка 5.1), профилът на безопасност при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до под 18 години), получаващи финголимод 0,25 mg или 0,5 mg дневно, като цяло е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. В проучването обаче са наблюдавани повече неврологични и психични нарушения. Необходимо е повишено внимание в тази подгрупа поради силно ограничените данни, получени от клиничното проучване.

В педиатричното проучване случаи на гърчове се съобщават при 5,6% от пациентите на лечение с финголимод и 0,9% от пациентите на лечение с интерферон бета-1a.

Известно е, че депресията и тревожността възникват с по-висока честота в популацията с

множествена склероза. Депресия и тревожност се съобщават също и при педиатричните пациенти, лекувани с финголимод.

Забелязано е леко повишаване на билирубина в изолирани случаи при педиатрични пациенти на лечение с финголимод.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Еднократното прилагане на доза превишаваща 80 пъти препоръчителната доза (0,5 mg) е понесено добре от здрави възрастни доброволци. При прилагане на доза от 40 mg, 5 от 6-те участници са съобщили за лека тежест или дискомфорт в гърдите, свързани с повишената реактивност на малките въздухоносни пътища.

Финголимод може да предизвика брадикардия при започване на лечението. Понижаването на сърдечната честота започва обикновено до един час след прилагане на първата доза и е най-изразено до 6 часа. Отрицателният хронотропен ефект на финголимод се задържа повече от 6 часа и постепенно намалява през следващите дни от лечението (за подробности вж. точка 4.4). Има съобщения за забавена атриовентрикуларна проводимост, с изолирани съобщения за транзиторен спонтанно отзвучаващ пълен AV блок (вж. точки 4.4 и 4.8).

Важно е, ако предозирането се е случило при първата експозиция на Fingolimod Mylan, пациентите да бъдат проследени чрез продължително (в реално време) ЕКГ и ежечасно измерване на сърдечната честота и кръвното налягане, най-малко през първите 6 часа (вж. точка 4.4).

Освен това, ако след 6 часа сърдечната честота е <45 удара в минута при възрастни пациенти, <55 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст 12 години и повече или <60 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст от 10 до под 12 години, или ЕКГ-то на 6 ия час след прилагане на първата доза показва AV блок втора или по-висока степен, или QTc интервал ≥ 500 msec, проследяването трябва да бъде удължено, най-малко през нощта и до изчезване на находките. Появата, по което и да е време, на AV блок трета степен, също трябва да бъде последвана от продължително проследяване, включително проследяване през нощта.

Финголимод не може да бъде отстранен от тялото чрез диализа или плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори,
АТС код: L04AA27

Механизъм на действие

Финголимод е сфингозин 1-фосфат рецепторен модулатор. Той се метаболизира от сфингозин киназа до активен метаболит финголимод фосфат. Финголимод се свързва в ниски наномоларни концентрации със сфингозин 1-фосфат (С1Ф) рецептор 1, локализиран върху

лимфоцитите и с лекота преминава кръвно-мозъчната бариера, за да се свърже със С1Ф рецептор 1, локализиран в невроните на централната нервна система (ЦНС). Действайки като функционален антагонист на С1Ф рецептора върху лимфоцитите, финголимод фосфат блокира способността на лимфоцитите да напуснат лимфните възли, предизвиквайки тяхното преразпределение, а не понижаване. Проучвания при животни показват, че това преразпределение намалява инфилтрирането на ЦНС с патогенни лимфоцити, включително про-инфламаторни Th17 клетки, които участват във възпалителните процеси и увреждането на нервната тъкан. Проучванията при животни и опити *in vitro* показват, че финголимод може също така да действа чрез директно взаимодействие със С1Ф рецепторите на нервните клетки.

Фармакодинамични ефекти

В рамките на 4-6 часа след прилагане на първата доза финголимод 0,5 mg, броят на лимфоцитите в периферната кръв спада до приблизително 75% от изходния. При продължаване на лечението и ежедневен прием на дозата броят на лимфоцитите продължава да спада в продължение на две седмици, достигайки минимален брой от приблизително 500 клетки/микролитър или приблизително 30% от изходната стойност. Осемнадесет процента от пациентите поне еднократно са достигали до минимален лимфоцитен брой по 200 клетки/микролитър. Ниският лимфоцитен брой се задържа в хода на лечението. Болшинството от Т- и В-лимфоцитите редовно преминават през лимфоидните органи и именно тези клетки са засегнати в най-голяма степен от финголимод. Приблизително 15-20% от Т-лимфоцитите са ефекторни Т-клетки на паметта, клетки, които са важни за периферното имунно наблюдение. Тъй като този лимфоцитен подвид не преминава през имунните органи, не се повлиява от финголимод. Повишаването на периферния лимфоцитен брой е видимо в рамките на няколко дни след спиране на лечението с финголимод и обикновено в рамките на два месеца се достига до нормалните изходни нива. Продължителното лечение с финголимод води до леко понижение в броя на левкоцитите до 80% от изходния. Моноцитите не се повлияват от финголимод.

Финголимод причинява преходно намаляване на сърдечната честота и забавяне в атриовентрикуларната проводимост при започване на лечението (вж. точки 4.4 и 4.8). Максимално понижение на сърдечната честота се наблюдава до 6 часа след прилагане на дозата, със 70% негативен хронотропен ефект в рамките на първия ден. При продължаване на лечението сърдечната честота се връща до нормални стойности в рамките на един месец. Понижението на сърдечната честота, предизвикано от финголимод е обратимо при парентерално приложение на атропин или изопреналин. Установено е, че инхалаторният салметерол също има умерен позитивен хронотропен ефект. При започване на лечението с финголимод се наблюдава повишаване на случаите на преждевременно предсърдно съкращаване, но не се наблюдава повишаване на честотата на предсърдно мъждене/трептене, камерни аритмии или ектопичен ритъм. Финголимод не е свързан с понижение на фракцията на изтласкване. Автономната функция на сърцето, включително вариацията на сърдечната честота в рамките на деня и отговора към физически упражнения не се повлияват от лечението.

S1P4 може частично да допринесе за ефекта, но не е основният рецептор, отговорен за изчерпването на лимфоцитите. Механизмът на брадикардията и вазоконстрикцията са проучени също *in vitro* при морски свинчета и изолирана заешка аорта и коронарна артерия. Направено е заключение, че брадикардията може да се медуира основно чрез активиране на KIR канали или G-протеин активирани KIR канали (IKACH/GIRK) и че вазоконстрикцията вероятно се медуира чрез Rho киназа и по калций-зависим механизъм.

Лечението с финголимод при еднократно или многократно прилагане на дозите от 0,5 и 1,25 mg в продължение на две седмици не е свързано със значимо повишаване на резистентността на дихателните пътища, измерена чрез ФЕО1 и форсирания експираторен дебит (ФЕД) 25-75. Независимо от това еднократното прилагане на финголимод в доза ≥ 5 mg (10-пъти над препоръчителната доза) е свързано с дозозависимо повишаване на резистентността на дихателните пътища. Многократното прилагане на финголимод в дози от

0,5, 1,25 или 5 mg не е свързано с нарушения в оксигенирането или с кислороден глад при упражнението, или с повишена чувствителност на дихателните пътища към метахолин. Индивидите на лечение с финголимод имат нормален бронходилататорен отговор към инхалаторни бета агонисти.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на финголимод е доказана в хода на две изпитвания, в които е оценено прилагането веднъж дневно на финголимод 0,5 mg и 1,25 mg при възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПМС). Двете изпитвания включват възрастни пациенти, които са имали ≥ 2 пристъпа през предшестващите 2 години или ≥ 1 пристъп през предшестващата една година. Разширеният скор за оценка на инвалидизацията (Expanded Disability Status Score [EDSS]) е бил между 0 и 5,5. След регистрацията на финголимод финголимод е проведено и трето проучване при същата възрастна пациентска популация.

Изпитване D2301 (FREEDOMS) е 2-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано Фаза III изпитване при 1 272 пациенти (n=425 за 0,5 mg; 429 за 1,25 mg; 418 за плацебо). Медианата на изходните характеристики е била: възраст 37 години, продължителност на заболяването 6,7 години и EDSS - 2,0. Крайните резултати от проучването са представени в Таблица 1. Няма сигнификантни разлики между дозите от 0,5 mg и 1,25 mg по отношение на крайните точки.

Таблица 1 Изпитване D2301 (FREEDOMS): основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Плацебо
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,18**	0,4
Процент пациенти без рецидив на 24-ия месец	70%**	46%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията [†] Коефициент на риска (95% CI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 24 месеца	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 24-ия месец	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Медиана на (средна) промяната в големината на главния мозък в % за период от 24 месеца	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
[†] Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно ** p<0,001, *p<0,05 спрямо плацебо Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценени данни.		

Пациентите, които са приключили своето участие в 24-месечното основно проучване FREEDOMS, могат да бъдат включени в заслепеното по отношение на приеманата доза продължение на изпитването (D2301E1) и да получават финголимод. Общо 920 пациенти са включени (n=331 продължават да получават 0,5 mg, 289 продължават да получават 1,25 mg, 155 преминават от плацебо на 0,5 mg и 145 преминават от плацебо на 1,25 mg). След 12 месеца (36-ти месец), 856 пациенти (93%) продължават участието си. Между 24 ия и 36 ия месец годишната честота на рецидивите (ГЧР) при пациентите на финголимод 0,5 mg в основното проучване, които остават на доза от 0,5 mg е 0,17 (0,21 в основното изпитване). ГЧР при пациентите, преминали от плацебо към финголимод 0,5 mg е 0,22 (0,42 в основното изпитване).

Подобни резултати се установяват и в 2-годишно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано Фаза III изпитване на финголимод, със същия дизайн, при 1 083 пациенти (n=358 на 0,5 mg, 370 на 1,25 mg, 355 на плацебо) с ПРМС (D2309; FREEDOMS 2). Медианите на стойностите на изходните характеристики са: възраст 41 години, продължителност на заболяването 8,9 години и EDSS скор 2,5.

Таблица 2 Изпитване D2309 (FREEDOMS 2): основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Плацебо
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,21**	0,4
Процент пациенти без рецидив на 24-ия месец	71,5%**	52,7%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията†	25%	29%
Коефициент на риска (95% CI)	0,83 (0,61, 1,12)	
ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 24 месеца	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 24-ия месец	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Медиана на (средна) промяната в големината на главния мозък в % за период от 24 месеца	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно		
** p < 0,001 в сравнение с плацебо		
Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценими данни.		

Изпитване D2302 (TRANSFORMS) е 1-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, активно (интерферон бета-1a) контролирано Фаза III изпитване при 1 280 пациенти (n=429 за 0,5 mg, 420 за 1,25 mg, 431 за интерферон бета-1a, прилаган в доза от 30 µg като интрамускулна инжекция веднъж седмично). Медианата на изходните характеристики е била: възраст 36 години, продължителност на заболяването 5,9 години и EDSS - 2,0. Крайните резултати от проучването са представени в Таблица 3. Няма сигнификантни разлики между дозите от 0,5 mg и 1,25 mg по отношение на крайните точки на проучването.

Таблица 3 Изпитване D2302 (TRANSFORMS): основни резултати

	Финголимод 0,5 mg	Интерферон бета-1a, 30 µg
Клинични крайни точки		
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,16**	0,33
Процент пациенти без рецидив на 12-ия месец	83%**	71%
Процент пациенти с 3-месечна потвърдена прогресия на инвалидизацията† Коефициент на риска (95% CI)	6% 0,71 (0,42, 1,21)	8%
ЯМР крайни точки		
Медиана на (среден) броя нови или на уголемените T2 лезии за период от 12 месеца	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Медиана на (среден) броя на Gd-усилените лезии на 12-ия месец	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Медиана на (средна) промяната в големината на главния мозък в % за период от 12 месеца	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Прогресията на инвалидизацията се дефинира като повишаване на EDSS с 1 точка, потвърдено 3 месеца по-късно. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ спрямо интерферон бета-1a Всички анализи на клиничните крайни точки са при intent-to-treat популация. При ЯМР анализите са използвани оценени данни.		

Пациентите, които са приключили своето участие в 12 месечното основно изпитване TRANSFORMS, могат да бъдат включени в заслепеното по отношение на приеманата доза продължение на изпитването (D2302E1) и да получават финголимод. Общо 1 030 пациенти са включени, въпреки че при 3 ма от пациентите не е провеждано лечение ($n=356$ продължават на 0,5 mg, 330 продължават на 1,25 mg, 167 преминават от интерферон бета-1a на 0,5 mg и 174 преминават от интерферон бета-1a на 1,25 mg). След 12 месеца (24-ти месец), 882 пациенти (86%) продължават участието си. Между 12-ия и 24-ия месец ГЧР при пациентите на финголимод 0,5 mg в основното изпитване, които остават на доза от 0,5 mg е 0,20 (0,19 в основното изпитване). ГЧР при пациентите, преминали от интерферон бета-1a към финголимод 0,5 mg е 0,33 (0,48 в основното изпитване).

Сборните резултати от изпитванията D2301 и D2302 показват реално и статистически значимо понижение на годишната честотата на рецидивите спрямо сравнявания агент в отделните подгрупи, разделени по пол, възраст, предшестваща терапия за множествена склероза, активност на заболяването или степен на инвалидност в началото на проучването.

По-нататъшните анализи на клиничните данни показват трайни терапевтични резултати в подгрупите на пациентите с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на дози 0,25 mg или 0,5 mg финголимод веднъж дневно (дозите са избрани в зависимост от телесното тегло и измерената експозиция) са установени при педиатрични пациенти на възраст от 10 до <18 години с пристъпно-ремитентна множествена склероза.

Проучване D2311 (PARADIGMS) е двойносляпо, двойномаскирано, контролирано с активно вещество проучване с различна продължителност до 24 месеца, с 215 пациенти, на възраст от 10 до <18 години (n=107 на финголимод, n=108 на интерферон бета-1a 30 µg, прилаган чрез интрамускулна инжекция веднъж седмично).

Стойностите на медианите на изходните характеристики са: възраст 16 години, медиана на продължителността на заболяването 1,5 години и EDSS скор 1,5. Мнозинството от пациентите са стадий на развитие по Танер 2 или по-висок (94,4%) и са >40 kg (95,3%). Като цяло 180 (84%) от пациентите са завършили основната фаза на проучването (n=99 [92,5%] на финголимод, 81 [75%] на интерферон бета-1a). Крайните резултати от проучването са представени в Таблица 4.

Таблица 4 Проучване D2311 (PARADIGMS): основни резултати

	Финголимод 0,25 mg или 0,5 mg	Интерферон бета- 1a 30 µg
Клинични крайни точки	N=107	N=107#
Годишна честота на рецидивите (първична крайна точка)	0,122**	0,675
Процент пациенти без рецидив на 24-ия месец	85,7**	38,8
ЯМР крайни точки		
Честота на броя новопоявили се или на наскоро уголемени T2 лезии на годишна база	n=106	n=102
Коригирана средна стойност	4,393**	9,269
Брой на Gd-усилените T1 лезии на сканиране до 24 ия месец	n=105	n=95
Коригирана средна стойност	0,436**	1,282
Честота на атрофия на мозъка от изходното ниво до 24 ия месец, на годишна база	n=96	n=89
Средна стойност на най-малките квадрати	-0,48*	-0,80
#	Един пациент, рандомизиран да получава интерферон бета-1a чрез интрамускулна инжекция, не е бил в състояние да погълне двойномаскиращото лекарство и е преустановил участие в проучването. Пациентът е изключен от цялостния анализ и от цялата анализирана популация и популацията за анализ на безопасността.	
*	p<0,05** p<0,001, в сравнение с интерферон бета-1a. Всички анализи на клиничните крайни точки са извършени на цялата анализирана популация.	

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните данни са получени от здрави възрастни доброволци, бъбречно трансплантирани възрастни пациенти и възрастни пациенти с множествена склероза.

Фармакологично активният метаболит, отговорен за ефикасността е финголимод фосфат.

Абсорбция

Финголимод се абсорбира бавно (t_{max} е 12-16 часа) и в голяма степен ($\geq 85\%$). Привидната абсолютна перорална бионаличност е 93% (95% доверителен интервал: 79-111%). Стационарно състояние на концентрацията в кръвта се постига в рамките на 1 до 2 месеца при прилагане веднъж дневно и нивата при стационарно състояние са приблизително 10-пъти по-високи от началната доза.

Приемът на храна не повлиява C_{max} или експозицията (AUC) на финголимод. При финголимод фосфат C_{max} се понижава слабо с 34%, докато AUC остава непроменена. Поради тази причина Fingolimod Mylan може да се приема без никаква зависимост от храната (вж. точка 4.2).

Разпределение

Финголимод се разпределя във висока степен в червените кръвни клетки, които съставляват 86% от клетъчната фракция на кръвта. Финголимод фосфат се усвоява в по-малка степен от кръвните клетки $< 17\%$. Финголимод и финголимод фосфат се свързват във висока степен с белтъците ($> 99\%$).

Финголимод се разпространява във висока степен в тъканите с обем на разпределение около $1\ 200 \pm 260$ литра. Проучване при четирима здрави доброволци, при които е приложена единична интравенозна доза радиоизотопно маркиран аналог на финголимод, показва, че финголимод преминава в мозъка. В проучване при 13 пациенти мъже с множествена склероза, приемащи финголимод 0,5 mg/ден, средното количество на финголимод (и финголимод фосфат) в семенната течност, в стационарно състояние, е приблизително 10 000 пъти по-ниско, отколкото в перорално приложената доза (0,5 mg).

Биотрансформация

При хората финголимод се трансформира чрез обратимо стереоселективно фосфорилиране до фармакологично активния (S)-енантиомер на финголимод фосфат. Финголимод се елиминира чрез оксидативна биотрансформация, катализирана предимно чрез CYP4F2, а вероятно и чрез други изоензими, и частично разпадане на мастни киселини до неактивни метаболити. Наблюдава се също така образуване на фармакологично неактивен неполярен церамидов аналог на финголимод. Основните ензими, участващи в метаболизирането на финголимод са частично определени и могат да бъдат CYP4F2 или CYP3A4.

След еднократно перорално прилагане на $[^{14}C]$ финголимод, болшинството от компонентите на финголимод в кръвта, определени чрез тяхното допринасяне за AUC до 34 дни след прилагане на дозата, са самият финголимод (23%), финголимод фосфат (10%), и неактивни метаболити (M3 карбоксилиран киселинен метаболит (8%), M29 церамиден метаболит (9%) и M30 церамиден метаболит (7%)).

Елиминиране

Клирънсът на финголимод от кръвта е $6,3 \pm 2,3$ l/h и средният привиден терминален полуживот ($t_{1/2}$) е 6-9 дни. Нивата на финголимод и финголимод фосфат в кръвта се понижават успоредно в терминалната фаза, което води до подобен полуживот и за двата метаболита.

При перорално приложение около 81% от дозата се екскретира бавно в урината като неактивни метаболити. Финголимод и финголимод фосфат не се екскретиран непроменени в урината, но са основни компоненти във фецеса, където всеки един от тях се открива в количества по-малки от 2,5% от приложената доза. Откриваемостта на приложената доза след 34 дни е 89%.

Линейност

Концентрациите на финголимод и финголимод фосфат нарастват видимо дозозависимо при многократно прилагане веднъж дневно на доза от 0,5 mg или 1,25 mg.

Особености при специфични групи пациенти

Пол, етническа принадлежност и бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на финголимод и финголимод фосфат не се различава при мъже и при жени, при пациенти с различна етническа принадлежност или при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

При индивиди с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (клас А, В и С по Child-Pugh) не се наблюдава промяна в C_{max} на финголимод, но AUC на финголимод се повишава съответно с 12%, 44% и 103%. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), C_{max} на финголимод фосфат намалява с 22%, докато AUC не се променя значително. Фармакокинетиката на финголимод фосфат не е оценявана при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Видимият полуживот на елиминиране не се променя при индивиди с леко чернодробно увреждане, но се удължава с около 50% при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Финголимод не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3). Лекарството трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Популация на пациентите в старческа възраст

Клиничният опит и информацията относно фармакокинетиката при пациенти на възраст над 65 години са ограничени. Fingolimod Mylan трябва да се използва с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (на възраст 10 години и повече) концентрацията на финголимод фосфат се повишава по ясен дозозависим начин в интервала между 0,25 mg и 0,5 mg.

Концентрацията на финголимод фосфат в стационарно състояние е приблизително 25% по ниска при педиатричните пациенти (на възраст 10 години и повече) при ежедневно приложение на 0,25 mg или 0,5 mg финголимод в сравнение с концентрацията при възрастни пациенти, лекувани с финголимод 0,5 mg веднъж дневно.

Липсват данни при педиатрични пациенти на възраст под 10 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на финголимод е оценяван при мишки, плъхове, кучета и маймуни. При прилагане в дози от 0,15 mg/kg и повече, превишаващи приблизително 4-пъти горната граница на експозицията (AUC) при хора, при дневна доза от 0,5 mg основните прицелните органи са били лимфната система (лимфопения и лимфоидна атрофия), белите дробове (увеличаване на теглото им, гладкомускулна хипертрофия на бронхо-алвеоларната връзка) и сърцето (негативен хронотропен ефект, повишаване на кръвното налягане, периваскуларни промени и миокардна дегенерация) при отделни видове; кръвоносните съдове (вазопатия) само при плъхове.

Няма данни за карциногенност в хода 2-годишно биологично изследване при плъхове при перорално прилагане на финголимод в доза до максимално поносимата от 2,5 mg/kg,

съответстваща приблизително на 50-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при доза от 0,5 mg. Независимо от това, в хода на едно 2-годишно проучване при мишки, е наблюдавана повишена честота на злокачествен лимфом при прилагане на дози от 0,25 mg/kg и по-високи, съответстващи приблизително на 6-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при дневна доза от 0,5 mg.

В проучванията при животни финголимод не проявява мутагенен или кластогенен потенциал.

Финголимод не повлиява броя/подвижността на сперматозоидите или фертилитета при мъжки и женски плъхове при прилагане на най-високата изпитвана доза (10 mg/kg), съответстваща приблизително на 150-пъти над достиганата при хора системна експозиция (AUC) при дневна доза от 0,5 mg.

Финголимод е тератогенен при плъхове при прилагане в дози от 0,1 mg/kg или по-високи. Лекарствената експозиция при плъхове при тази доза е подобна на тази при пациенти при терапевтичната доза (0,5 mg). Най-честите фетални органични малформации включват персистиращ трункус артериозус и междукламерен септален дефект. Наличието на тератогенен потенциал при зайци не може да бъде напълно оценено, независимо от това, при прилагане в дози от 1,5 mg/kg и повече се наблюдава повишена ембрио-фетална смъртност, а при прилагане в дози от 5 mg/kg се наблюдава намаляване на броя на жизнеспособните фетуси, както и забавяне на растежа на фетуса. Лекарствената експозиция при зайци при тези дози е подобна на тази при пациентите.

При плъхове преживяемостта на F1 поколението през ранния неонатален период е намалена, при прилагане на дози, които не причиняват майчина токсичност. Въпреки че теглото, развитието, поведението и фертилитета на F1 не се повлияват от лечението с финголимод. Финголимод се екскретира в млякото на животни, при които се прилага по време на лактация, в концентрация 2 до 3-пъти по-висока от установената в плазмата на майките. Финголимод и неговите метаболити преминават през плацентарната бариера при плъхове.

Проучвания при ювенилни животни

Резултатите от две проучвания за токсичност при ювенилни плъхове показват леки невроповеденчески отклонения, забавено сексуално съзряване и понижен имуен отговор при многократно стимулиране с хемоцианин, изолиран от Keyhole limpet (KLH), които не се считат за нежелани. Като цяло свързаните с лечението ефекти на финголимод при ювенилни животни са сравними с наблюдаваните при възрастни плъхове при подобни дозови нива, с изключение на промените в костната минерална плътност и невроповеденческите отклонения (намалена реакция на стряскащи шумове), наблюдавани при дози 1,5 mg/kg и по-високи при ювенилните животни, и липсата на гладкомускулна хипертрофия в белия дроб при ювенилните плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Глицин
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак (E904)
Пропилен гликол (E1520)
Черен железен оксид (E172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PCTFE-алуминий

Вид опаковка:

28, 30, 84 или 98 твърди капсули

Групови опаковки, съдържащи 84 (3 опаковки по 28) твърди капсули

Календарни опаковки, съдържащи 28 или 84 твърди капсули

Блистери с единични дози, съдържащи 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 или 98 x 1 твърди капсули

Блистер от PVC/PE/PVdC-алуминий

Вид опаковка:

28, 30, 84 или 98 твърди капсули

Групови опаковки, съдържащи 84 (3 опаковки по 28) твърди капсули

Календарни опаковки, съдържащи 28 или 84 твърди капсули

Блистери с единични дози, съдържащи 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 или 98 x 1 твърди капсули

Бяла, кръгла бутилка от HDPE с бяла, непрозрачна защитена от деца запушалка от PP, и индукционно запечатване с уплътнител с алуминиево фолио.

Вид опаковка: 90 или 100 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1573/001
EU/1/21/1573/002
EU/1/21/1573/003
EU/1/21/1573/004
EU/1/21/1573/005
EU/1/21/1573/006
EU/1/21/1573/007
EU/1/21/1573/008
EU/1/21/1573/009
EU/1/21/1573/010
EU/1/21/1573/011
EU/1/21/1573/012
EU/1/21/1573/013
EU/1/21/1573/014
EU/1/21/1573/015
EU/1/21/1573/016
EU/1/21/1573/017
EU/1/21/1573/018
EU/1/21/1573/019
EU/1/21/1573/020
EU/1/21/1573/021
EU/1/21/1573/022
EU/1/21/1573/023
EU/1/21/1573/024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 август 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom
H-2900
Унгария

Mylan Germany GmbH,
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Германия.

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Fingolimod Mylan във всяка държава членка Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всякакви други аспекти на програмата с Националните компетентни власти (НКВ).

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка (ДЧ), където Fingolimod Mylan се продава, всички лекари, които се очаква да го предписват, ще бъдат снабдени със следните обучителни материали:

1. Кратка характеристика на продукта (КХП)
2. Контролен списък за лекаря за възрастни и педиатрични пациенти, който да има предвид преди да предпише Fingolimod Mylan.
3. Ръководство на пациента/родителя/полагащия грижи за пациента, което да бъде предоставено на всички пациенти, техните родители (или юридически представители) и полагащите грижи за тях.
4. Напомняща карта във връзка с бременност, която да бъде предоставена на всички пациенти, техните родители (или законни представители) и полагащите грижи за тях, както е приложимо.

Контролен списък за лекаря

Контролният списък за лекаря трябва да съдържа следните ключови послания:

- Изисквания за проследяване при започване на лечението:

Преди прилагане на първата доза

- Да се направи изходно ЕКГ преди прилагане на първата доза Fingolimod Mylan;
- Да се измери кръвното налягане преди прилагане на първата доза Fingolimod Mylan;
- Да се изследват чернодробната функция, включително трансаминази и билирубин, преди (в рамките на 6 месеца) започване на лечението;
- Да се направи оценка на очния статус преди започване на лечението с Fingolimod Mylan при пациенти със захарен диабет или с анамнеза за увеит.
- Да се потвърди наличието на отрицателен резултат от тест за бременност преди започване на лечението.

До 6 часа след прилагане на първата доза

- Проследяване на пациентите в продължение на 6 часа след прилагане на първата доза Fingolimod Mylan, за появата на признаци и симптоми на брадикардия, включително ежечасно измерване на пулса и кръвното налягане. Препоръчва се продължителен (в реално време) ЕКГ мониторинг;
- Да се направи ЕКГ в края на 6-часовия период на проследяване.

> 6 до 8 часа след прилагане на първата доза

- Ако на 6-ия час, сърдечната честота е с най-ниска стойност след прилагане на първата доза, мониторингът се удължава най-малко с два часа и докато сърдечната честота не започне да се повишава.

- Препоръки при подновяване на лечението с Fingolimod Mylan, след прекъсване на лечението:

Препоръчва се същото проследяване след прилагане на първата доза, както при започване на лечението, при прекъсването му за:

- един ден или повече през първите 2 седмици от лечението;
- повече от 7 дни през 3-тата или 4-тата седмица от лечението;
- повече от 2 седмици поне един месец след започване на лечението.

- Препоръки за проследяване през нощта след прилагане на първата доза (или ако се прилага същото проследяване след прилагане на първата доза при подновяване на лечението):
 - продължително проследяване на сърдечната честота в болнични условия, най-малко през нощта и до обратно развитие на находката при пациенти, при които се е наложила фармакологична интервенция по време на проследяването при започване на лечението/подновяване на лечението. Повторете проследяването след прилагане на първата доза и след прилагане на втората доза Fingolimod Mylan;
 - продължително проследяване на сърдечната честота в болнични условия, най-малко през нощта и до обратно развитие на находките при пациентите:
 - С AV блок трета степен възникнал по всяко време;
 - Които на 6-ия час са имали:
 - а. Сърдечна честота <45 удара в минута, <55 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст 12 години и повече или <60 удара в минута при педиатрични пациенти на възраст от 10 до под 12 години;
 - б. Новопоявил се AV блок втора или по-висока степен;
 - в. QTc интервал ≥ 500 msec.

- Fingolimod Mylan е противопоказана при пациенти с:
 - известен синдром на имунна недостатъчност;
 - пациенти с повишен риск за възникване на опортюнистични инфекции, включително имунокомпрометирани пациенти (включително тези, които понастоящем приемат имunosупресивна терапия или тези, които са имунокомпрометирани при предшестващи терапии);
 - тежки активни инфекции, активни хронични инфекции (хепатит, туберкулоза);
 - известно активно злокачествено заболяване;
 - тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh);
 - миокарден инфаркт (МИ) през последните 6 месеца, нестабилна стенокардия, инсулт/транзиторна исхемична атака (ТИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща стационарно лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association - NYHA);
 - тежки сърдечни аритмии, изискващи антиаритмично лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia или клас III;
 - атриовентрикуларен (AV) блок втора степен тип Mobitz 2 или AV блок трета степен, или синдром на болния синусов възел, ако не носят пейсмейкър;
 - пациенти с QTc интервал ≥ 500 msec на изходното ниво;
 - бременни жени и жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция;
 - свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

- Fingolimod Mylan не се препоръчва при пациенти с:
 - сино-атриален сърдечен блок;
 - удължаване на QTc > 470 msec (възрастни пациенти от женски пол), QTc > 460 msec (педиатрични пациенти от женски пол), или >450 msec (възрастни и педиатрични пациенти от мъжки пол);
 - анамнеза за сърдечен арест;
 - тежка сънна апнея;
 - анамнеза за симптоматична брадикардия;
 - анамнеза за повтарящ се синкоп;
 - неконтролирана хипертония.

Ако се прецени, че е уместно провеждането на лечение с Fingolimod Mylan при такива пациенти, то очакваните ползи трябва да превъзхождат потенциалните рискове и трябва

да се направи консултация с кардиолог, за да се определи най-подходящия режим на проследяване, като се препоръчва продължително проследяване, най-малко през нощта.

- Fingolimod Mylan не се препоръчва при пациенти, които приемат едновременно лекарства, за които се знае, че понижават сърдечната честота. Ако се прецени, че е уместно провеждането на лечение с Fingolimod Mylan при такива пациенти, то очакваните ползи трябва да превъзхождат потенциалните рискове и трябва да се направи консултация с кардиолог, за да се премине на лечение, без понижаване на сърдечната честота или ако това е невъзможно, да се определи най-подходящия режим на проследяване. Препоръчва се продължително проследяване, най-малко през нощта.
- Fingolimod Mylan намалява броя на лимфоцитите в периферната кръв. Броят на лимфоцитите в периферната кръв (БЛП) трябва да се изследва при всички пациенти преди започване на лечението (в рамките на 6 месеца или след преустановяване на предшестваща терапия) и да се проследява по време на лечението. При потвърден абсолютен лимфоцитен брой $<0,2 \times 10^9/l$, лечението трябва да се преустанови. При подновяване на лечението с Fingolimod Mylan трябва да се прилага одобрената схема 0,5 mg веднъж дневно (или 0,25 mg веднъж дневно при педиатрични пациенти на възраст 10 години и повече с тегло ≤ 40 kg). Не са одобрени други схеми на прилагане.
- Fingolimod Mylan има имunosупресивен ефект, който предразполага пациентите към риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции, които могат да бъдат с летален изход, и повишава риска от развитие на лимфоми (включително микозис фунгоидес) и други злокачествени заболявания, особено такива на кожата. Проследяването трябва да включва наблюдение както за злокачествени заболявания на кожата, така и за микозис фунгоидес. Лекарите трябва внимателно да проследяват пациентите, особено тези със съпътстващи заболявания или известни рискови фактори, като предшестваща имunosупресивна терапия. При съмнение за такъв риск, преустановяването на лечението трябва да се прецени от лекуващия лекар при всеки случай индивидуално.
 - При пациенти с тежки активни инфекции, започването на лечението, трябва да се отложи до отзвучаване на инфекцията. По време на тежки инфекции трябва да се обсъди прекратяване на лечението. Не трябва да се прилага едновременно с антинеопластична, имуномодулираща или имunosупресивна терапия поради повишения риск от адитивни ефекти върху имунната система. Поради същата причина, решението за провеждане на продължителна съпътстваща терапия с кортикостероиди, трябва да се вземе след внимателно обсъждане.
 - Препоръчва се наблюдение за базалноклетъчен карцином и други кожни неоплазми, включително злокачествен меланом, сквамозноклетъчен карцином, сарком на Кароzi и Merkel-клетъчен карцином с преглед на кожата преди започване на лечението и на всеки 6 до 12 месеца, според клиничната преценка. Ако се установят съмнителни кожни лезии, пациентът трябва да бъде насочен към дерматолог. Пациентите трябва да бъдат предупредени относно експозиция на слънчева светлина без защита. При тези пациенти не трябва да се прилага съпътстваща фототерапия с UV B лъчение или PUVA-фотохимиотерапия.
- Конкретни препоръки относно ваксинациите, при пациенти, започващи лечение с финголимод.
 - При пациенти, при които липсва потвърдена от медицински специалист анамнеза за прекарана варицела или документация за проведен пълен курс на имунизация срещу варицела, се препоръчва да се изследва наличието на антитела срещу варицела зостер вирус (VZV). Ако липсват антитела, се препоръчва провеждане на пълен курс на имунизация с ваксина срещу варицела и лечението трябва да се

отложи с един месец, за да се получи пълен ефект от имунизацията.

- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават веднага за признаци и симптоми на инфекция на предписващия лекар, по време на лечението и до два месеца след лечението с Fingolimod Mylan.
 - Трябва да се извърши бърза диагностична оценка при пациентите със симптоми и признаци, показателни за енцефалит, криптококов менингит или менингоенцефалит; ако се диагностицира, трябва да се започне съответната терапия.
 - Докладвани са сериозни, животозастрашаващи и понякога фатални случаи на енцефалит, менингит или менингоенцефалит, причинени от херпес симплекс вирус (HSV) и VZV, по време на лечението с Fingolimod Mylan.
 - Съобщават се случаи на криптококов менингит (появява се с летален изход), след приблизително 2-3 години лечение, въпреки че точна връзка с продължителността на лечението не е известна.
 - Случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) са възниквали след приблизително 2-3 години лечение като монотерапия, въпреки че точна връзка с продължителността на лечението не е известна. Лекарите трябва да внимават за клинични симптоми или ЯМР данни, предполагащи наличие на ПМЛ. При съмнение за ПМЛ, лечението с Fingolimod Mylan трябва да се спре, докато се изключи ПМЛ.
 - По време на постмаркетинговия период се съобщават случаи на инфекция с човешки папилома вирус (HPV), включително папиломи, дисплазия, брадавици и рак, свързан с HPV. Препоръчва се скрининг за злокачествени заболявания, включително цитонамазка (PAP тест) и имунизация срещу HPV съгласно стандартната практика.

- Трябва да се има предвид пълна оценка на очния статус:
 - 3-4 месеца след започване на терапия с Fingolimod Mylan, за ранно откриване на зрителни нарушения, в резултат на лекарствено-индуциран макулен едем;
 - По време на лечението с Fingolimod Mylan, при пациенти със захарен диабет или анамнеза за увеит.

- Fingolimod Mylan е тератогенен. Противопоказан е при жени с детороден потенциал (включително девойки), които не използват ефективна контрацепция и при бременни жени.
 - Необходимо е да се потвърди наличието на отрицателен резултат от тест за бременност преди започване на лечението, тестът за бременност трябва да се повтаря на подходящи интервали.
 - Жените с детороден потенциал, включително девойките, техните родители (или юридически представители) и полагащите грижи за тях, трябва да бъдат консултирани преди започване на лечението и редовно след това относно сериозния риск за плода при лечение с Fingolimod Mylan, подкрепено с напомняща карта на пациента във връзка с бременност.
 - Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, по време на лечението и най-малко два месеца след прекратяване на лечението.
 - По време на лечението жените не трябва да забременяват. Ако жена забременее по време на лечението, приемът на Fingolimod Mylan трябва да се преустанови. Ако се спре лечението с Fingolimod Mylan поради бременност и при планиране на бременност, трябва да се има предвид възможността за възвръщане на активността на заболяването. Необходими са медицинска консултация относно риска от увреждане на плода, свързан с лечението с Fingolimod Mylan и провеждането на ултразвукови прегледи.
 - Fingolimod Mylan трябва да се спре 2 месеца преди планиране на бременност.

- Съобщени са някои случаи на остра чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация, и клинично значимо чернодробно увреждане. Следователно, чернодробната функция трябва да се следи внимателно.
 - Преди да започне лечение трябва да се предоставят направени неотдавна (т.е. в рамките на последните 6 месеца) изследвания на трансаминази и билирубин;
 - По време на лечението, при липса на клинични симптоми, нивата на чернодробните трансаминази и серумния билирубин трябва да се проследяват на 1 ви, 3 ти, 6 ти, 9 ти и 12 ти месец по време на лечението и периодично след това, до 2 месеца след преустановяване на лечението с Fingolimod Mylan;
 - По време на лечението, при липса на клинични симптоми, ако чернодробните трансаминази са над 3 пъти, но по-малко от 5 пъти горна граница на нормата (ГГН), без повишение на серумния билирубин, трябва да се назначи по-често проследяване, включително на серумния билирубин и алкалната фосфатаза (АФ), за да се установи дали настъпват допълнителни повишения, и да се разбере дали има алтернативна етиология на чернодробната дисфункция. Ако чернодробните трансаминази са поне 5 пъти ГГН или поне 3 пъти ГГН, свързани с някакво повишение на серумния билирубин, лечението с Fingolimod Mylan трябва да се преустанови. Проследяването на черния дроб трябва да продължи. Ако серумните нива се нормализират (включително, ако се открие алтернативна причина за чернодробната дисфункция), лечението с Fingolimod Mylan може да се възобнови въз основа на внимателна оценка на съотношението полза-риск за пациента.
- Трябва да се прилага одобрената схема 0,5 mg дневно (или 0,25 mg веднъж дневно при педиатрични пациенти на възраст 10 години и повече, с тегло ≤ 40 kg). Не са одобрени други схеми на прилагане.
- По време на постмаркетинговия период рядко се наблюдава тежко обостряне на заболяването при някои пациенти, спрели лечението с Fingolimod Mylan. Трябва да се има предвид възможността за рецидив с изключително висока активност на заболяването.
- Съобщават се случаи на гърчове, включително епилептичен статус. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на гърчове, особено пациенти с подлежащо заболяване или с предшестваща или фамилна анамнеза за епилепсия.
- Лекарите трябва ежегодно да оценяват ползите от лечението с Fingolimod Mylan спрямо рисковете при всеки пациент, особено при педиатричните пациенти.
- Лекарите трябва да снабдят пациентите/родителите/полагащите грижи за болния с ръководство и с напомняща карта на пациента, свързана с наличие на бременност.

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти е подобен на този при възрастни и поради тази причина предупрежденията и предпазните мерки при възрастни са приложими и при педиатричните пациенти.

Специално при педиатричните пациенти лекарите трябва също:

- да оценят стадия на развитие по Танер и да измерят ръста и теглото съгласно стандартната практика;
- извършат сърдечносъдово проследяване;
- вземат предпазни мерки при прилагане на първата доза/преминаване на пациента от лечение с 0,25 mg дневно към 0,5 mg дневно, поради потенциала за брадиаритмия;
- наблюдават пациента за признаци и симптоми на депресия и тревожност;

- наблегнат на придържането на пациентите към лечението и последиците от неправилната употреба, особено от прекъсването на лечението, и важността на повторния сърдечносъдов мониторинг;
- подчертаят имunosупресивните ефекти на Fingolimod Mylan;
- да имат предвид пълен курс на имунизация преди започване на Fingolimod Mylan;
- предоставят указания за наблюдение за гърчове.

Ръководство на пациента/родителя/полагащия грижи за болния

Ръководството на пациента/родителя/полагащия грижи за болния трябва да съдържа следните ключови послания:

- Какво представлява Fingolimod Mylan и как действа;
- Какво представлява множествената склероза;
- Пациентите трябва да прочетат внимателно листовката преди започване на лечението и да я запазят, ако се наложи да се реферират отново към нея по време на лечението;
- Необходимостта да се съобщават нежелани реакции;
- Пациентите трябва да имат изходно ЕКГ и измерване на кръвното налягане, преди прилагане на първата доза Fingolimod Mylan;
- Сърдечната честота трябва да бъде проследена в продължение на 6 или повече часа след прилагане на първата доза Fingolimod Mylan, включително на всеки час да се проверяват пулс и кръвно налягане. Пациентите могат да бъдат проследени чрез холтер през първите 6 часа. Трябва да се направи също и ЕКГ на 6-тия час като, при определени условия, проследяването може да включва и престой през нощта;
- Пациентите трябва да информират своя лекар в случай на прекъсване на лечението, тъй като може да се наложи повторно проследяване както след прилагане на първата доза, в зависимост от продължителността на прекъсването и времето от началото на лечението с Fingolimod Mylan;
- Пациентите трябва да съобщават веднага симптомите, показващи ниска сърдечна честота (като замаяност, световъртеж, гадене или палпитации), след прилагане на първата доза Fingolimod Mylan;
- Fingolimod Mylan не се препоръчва при пациенти със сърдечно заболяване или при такива, приемащи едновременно лекарства, за които се знае, че понижават сърдечната честота и те трябва да съобщават на всеки лекар, който посещават, че са на лечение с Fingolimod Mylan;
- Признаци и симптоми на инфекция, които трябва да се съобщават незабавно на предписващия лекар, по време на лечението и до два месеца след лечението с Fingolimod Mylan, включително следните:
 - Главоболие, съпроводено от скованост на врата, чувствителност към светлина, повишена температура, грипозни симптоми, гадене, обрив, херпес зостер и/или обърканост или гърчове (припадъци) (може да са симптоми на менингит и/или енцефалит, причинени от гъбична или вирусна инфекция);
 - Симптоми като слабост, зрителни промени или нови/влошаващи се симптоми на МС (може да са симптоми на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия [ПМЛ]).
- Необходимостта от провеждане на скрининг за злокачествени заболявания, включително цитонамазка и имунизация срещу злокачествени заболявания, свързани с HPV, съгласно стандартната практика, ще бъде оценена от предписващия лекар; Всякакви симптоми на зрително увреждане трябва да се съобщават незабавно на предписващия лекар, по време на лечението и до два месеца след лечението с Fingolimod Mylan;
- Fingolimod Mylan е тератогенен. Жените с детероден потенциал, включително девойките, трябва:
 - Да бъдат информирани от техния лекар преди започване на лечението и редовно след това относно сериозните рискове за плода при лечение с Fingolimod Mylan и относно противопоказанията при бременни жени и жени с детероден потенциал,

- които не използват ефективна контрацепция, подкрепено с напомняща карта на пациента във връзка с бременност;
- Да имат отрицателен тест за бременност преди започване на лечението с Fingolimod Mylan;
- Да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко два месеца след преустановяване на лечението с Fingolimod Mylan;
- Да съобщят веднага на предписващия лекар за всяка (желана или нежелана) бременност, по време на лечението и до два месеца след преустановяване на лечението с Fingolimod Mylan;
- Чернодробната функция трябва да се изследва преди започване на лечението; чернодробната функция трябва да се проследява на 1 ви, 3 ти, 6 ти, 9 ти и 12 ти месец по време на лечението с Fingolimod Mylan и периодично след това, до 2 месеца след преустановяване на лечението с Fingolimod Mylan. Пациентите трябва да информират своя лекар, ако забележат пожълтяване на кожата или бялото на очите, необичайно потъмняване на урината, болка от дясната страна в областта на стомаха, умора, намален апетит от обичайното или необяснимо гадене и повръщане, тъй като това може да са признаци на чернодробно увреждане;
- Съобщават се случаи на рак на кожата при пациенти с множествена склероза на лечение с Fingolimod Mylan. Пациентите трябва да информират незабавно своя лекар, ако забележат някакви възли (напр. блестящи перлени възли), плаки или отворени рани по кожата, които не заздравяват със седмици. Симптомите на рак на кожата могат да включват поява на образувания или промени на тъканите на кожата (напр. необичайни бенки) с промяна на цвета, формата или размера с течение на времето;
- Могат да възникнат гърчове. Лекарят трябва да се информира за предшестваща анамнеза или фамилна анамнеза за епилепсия;
- Спирането на лечението с Fingolimod Mylan може да доведе до възвръщане на активността на заболяването. Предписващият лекар трябва да реши дали и как ще се проследява пациента след спиране на лечението с Fingolimod Mylan.

Специално за педиатрични пациенти:

Трябва да се има предвид следното:

- Лекарите трябва да оценят стадия на развитие по Танер и да измерят ръста и теглото съгласно стандартната практика;
- Трябва да се вземат предпазни мерки при прилагане на първата доза Fingolimod Mylan и когато пациентите преминават от лечение с 0,25 mg дневно към 0,5 mg дневно;
- Известно е, че депресия и тревожност възникват с по-висока честота в популацията с множествена склероза и се съобщават също и при педиатричните пациенти на лечение с Fingolimod Mylan;
- Указания за сърдечен мониторинг;
- Пациентите трябва да се придържат към лечението и да избягват неправилна употреба, особено прекъсване на лечението, и да повторят сърдечния мониторинг;
- Признаци и симптоми на инфекция;
- Указания за наблюдаване за гърчове.

Напомняща карта на пациента във връзка с бременност

Напомнящата карта на пациента във връзка с бременност трябва да съдържа следните ключови послания:

- Fingolimod Mylan е противопоказан по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
- Лекарите ще провеждат консултации преди започване на лечението и редовно след това относно тератогенния риск при Fingolimod Mylan и необходимите действия, за да се намали този риск;
- Пациентите трябва да използват ефективна контрацепция по време на приема на Fingolimod Mylan.

- Необходимо е да се направи тест за бременност и отрицателния резултат да се потвърди от лекар преди започване на лечението. Тестът за бременност трябва да се повтаря на подходящи интервали.
- Пациентите ще бъдат информирани от техния лекар за нуждата от ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след преустановяване на лечението.
- Лекарите ще провеждат консултация при бременност и ще оценяват изхода от всяка бременност.
- По време на лечението, жените не трябва да забременяват. Ако жена забременее или желае да забременее, лечението с Fingolimod Mylan трябва да се преустанови.
- Пациентите трябва да информират незабавно своя лекар, ако множествената склероза при тях се влоши при спиране на лечението с Fingolimod Mylan.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fingolimod Mylan 0,5 mg твърди капсули
финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

28 твърди капсули

30 твърди капсули

84 твърди капсули

98 твърди капсули

Календарна опаковка: 28 твърди капсули

Календарна опаковка: 84 твърди капсули

Блистер с единична доза: 7 x 1 твърда капсула

Блистер с единична доза: 28 x 1 твърди капсули

Блистер с единична доза: 90 x 1 твърда капсула

Блистер с единична доза: 98 x 1 твърди капсули

Бутилка: 90 твърди капсули

Бутилка: 100 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Гълтайте всяка капсула цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Ирландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1573/001
EU/1/21/1573/002
EU/1/21/1573/003
EU/1/21/1573/004
EU/1/21/1573/005
EU/1/21/1573/006
EU/1/21/1573/007
EU/1/21/1573/008
EU/1/21/1573/010
EU/1/21/1573/011
EU/1/21/1573/012
EU/1/21/1573/013
EU/1/21/1573/014
EU/1/21/1573/015
EU/1/21/1573/016
EU/1/21/1573/017
EU/1/21/1573/018
EU/1/21/1573/019
EU/1/21/1573/020
EU/1/21/1573/021
EU/1/21/1573/023
EU/1/21/1573/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fingolimod Mylan 0,5 mg твърди капсули
финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

Групова опаковка: 84 (3 опаковки по 28) твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Гълтайте всяка капсула цяла.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Ирландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fingolimod Mylan 0,5 mg твърди капсули
финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Гълтайте всяка капсула цяла.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Ирландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fingolimod Mylan 0,5 mg твърди капсули
финголимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

[За календарни опаковки]

→ ПОН., ВТ., СР., ЧЕТ., ПЕТ., СЪБ.,

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНА ДОЗА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fingolimod Mylan 0,5 mg капсули
финголимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Перорално приложение

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fingolimod Mylan 0,5 mg твърди капсули
финголимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

90 твърди капсули
100 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Гълтайте всяка капсула цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Ирландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1573/012

EU/1/21/1573/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

В. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Fingolimod Mylan 0,5 mg твърди капсули финголимод (fingolimod)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Fingolimod Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Fingolimod Mylan
3. Как да приемате Fingolimod Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Fingolimod Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Fingolimod Mylan и за какво се използва

Какво представлява Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan съдържа активното вещество финголимод.

За какво се използва Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan се използва при възрастни и при деца и юноши (на възраст 10 години и повече) за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС), по-специално при:

- пациенти, които не са се повлияли въпреки предхождащото лечение с друго лекарство за лечение на МС.

или

- пациенти с бързо прогресираща тежка МС.

Fingolimod Mylan не лекува МС, но помага за намаляване на броя на пристъпите и забавя прогресията на физическата инвалидизация вследствие МС.

Какво е множествена склероза

МС е хронично заболяване, което засяга централната нервна система (ЦНС), състояща се от главен и гръбначен мозък. При МС възпалението разрушава предпазната обвивка на невроните в ЦНС (наречена миелин) и нарушава правилното им функциониране. Процесът се нарича демиелинизация.

Пристъпно-ремитентната МС се характеризира с повтарящи се пристъпи (рецидиви) от страна на нервната система, дължащи се на възпалението в рамките на ЦНС. Симптомите са различни при отделните пациенти, но обикновено включват затруднено ходене, скованост, зрителни нарушения или нарушения в координацията. Симптомите при пристъп могат да изчезнат напълно след овладяване на пристъпа, но някои от нарушенията могат и да останат.

Как действа Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan спомага за предпазването на ЦНС от атаките на имунната система като намалява способността на някои бели клетки (лимфоцити) да се придвижват из тялото и

възпрепятства достигането им до главния и гръбначния мозък. Това ограничава увреждането на невроните, причинено от МС. Това лекарство също така намалява някои от имунните реакции на Вашия организъм.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Fingolimod Mylan

Не приемайте Fingolimod Mylan

- ако сте алергични към финголиמוד или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате **отслабена имунна система** (поради имунодефицитен синдром, заболяване или лекарства, които потискат имунната система).
- ако имате **тежка активна инфекция или активна хронична инфекция** като хепатит или туберкулоза;
- ако имате **активно раково заболяване**.
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**.
- ако през последните 6 месеца сте имали **сърдечен пристъп, стенокардия, инсулт или предупредителни признаци за инсулт, или определени видове сърдечна недостатъчност**.
- ако имате определени видове **неправилен или нарушен сърдечен ритъм** (аритмия), включително пациенти, при които електрокардиограмата (ЕКГ) показва удължен QT интервал.
- ако приемате или наскоро сте приемали лекарства за **неправилен сърдечен ритъм**, като хинидин, дизопирамид, амиодарон или соталол.
- ако сте **бременна или жена с детороден потенциал, която не използва ефективна контрацепция**.

Ако някое от изброените се отнася за Вас или се чувствате несигурен, **говорете с Вашия лекар преди да приемате Fingolimod Mylan.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Fingolimod Mylan:

- ако имате **тежки дихателни проблеми по време на сън (тежка сънна апнея);**
- ако са Ви казвали, че имате **нарушения в електрокардиограмата;**
- ако имате **симптоми на забавена сърдечна честота (напр. замаяност, гадене или сърцебиене).**
- ако приемате или наскоро сте приемали лекарства, които **забавят сърдечната честота** (като например бета блокери, верапамил, дилтиазем или ивабрадин, дигоксин, антихолинестеразни средства или пилокарпин).
- ако сте имали **внезапна загуба на съзнание или припадък (синкоп) в миналото.**
- ако планирате да се **ваксинирате.**
- ако не сте **боледували от варицела.**
- ако имате или сте имали **зрителни нарушения** или други симптоми като оток на централната зрителна област (макула) в задната част на окото (състояние известно като макулен едем, вижте по-долу), възпаление или инфекция на окото (увеит), **или ако имате диабет** (който може да доведе до проблеми с очите).
- ако имате **чернодробни проблеми.**
- ако имате **високо кръвно налягане, което не може да бъде контролирано с лекарства.**
- ако имате **сериозни белодробни проблеми** или “пушаческа кашлица”.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас или се чувствате несигурен, **говорете Вашия лекар преди да приемете Fingolimod Mylan.**

Забавяне на сърдечната честота (брадикардия) и неправилен сърдечен ритъм

При започване на лечението или след приема на първата доза от 0,5 mg, при преминаване от лечение с 0,25 mg дневно на 0,5 mg дневно. Fingolimod Mylan може да предизвика забавяне на

сърдечната честота. В резултат на това е възможно да се почувствате замаяни или уморени, да усещате пулса си или кръвното Ви налягане рязко да спадне. **Ако някой от изброените ефекти са тежки, информирайте Вашия лекар, защото е възможно да се нуждаете от незабавно лечение.** Това лекарство може също така да предизвика неправилен сърдечен ритъм, особено след прилагане на първата доза. Възстановяването на правилния сърдечен ритъм до нормален обикновено става в рамките на по-малко от един ден. Забавеният сърдечен ритъм се възстановява до нормални стойности обикновено в рамките на един месец. Обикновено, през този период не се очакват клинично значими ефекти върху сърдечния ритъм.

Вашият лекар ще Ви помоли да останете в кабинета или клиниката най-малко 6 часа след приема на първата доза Fingolimod Mylan или след като сте приели първата доза от 0,5 mg, при преминаване от лечение с 0,25 mg дневно на 0,5 mg дневно, и ще измерва на всеки час пулса и кръвното Ви налягане, за да могат да бъдат взети съответните мерки при появата на нежелани ефекти, които могат да възникнат при започване на лечението. Преди прилагане на първата доза от това лекарство и след 6-часовия период на проследяване трябва да Ви се направи електрокардиограма. През този период Вашият лекар може непрекъснато да проследява Вашата кардиограма. Ако след 6-часовия период на проследяване имате много бавна или понижаваща се сърдечна честота, или ако кардиограмата Ви показва отклонения, може да се наложи да бъдете проследен за по-дълъг период (най-малко още 2 часа, а може би и през нощта), до отзвучаването им. Същото може да важи и при подновяване на лечението с Fingolimod Mylan, след прекъсване, в зависимост от това с каква продължителност е прекъсването и колко време сте приемали преди прекъсването.

Ако имате или сте изложени на риск от поява на неправилен сърдечен ритъм, ако електрокардиограмата Ви показва отклонения, ако имате сърдечно заболяване или сърдечна недостатъчност, лечението с Fingolimod Mylan може да не е подходящо за Вас.

Ако сте имали внезапна загуба на съзнание или понижаване на сърдечната честота в миналото, лечението с Fingolimod Mylan може да не е подходящо за Вас. Ще бъдете прегледан от кардиолог (специалист по сърцето), който ще Ви посъветва, как трябва да започнете лечението с Fingolimod Mylan, включително да Ви наблюдава през нощта.

Ако приемате лекарства, които могат да доведат до понижаване на сърдечната честота, лечението с Fingolimod Mylan може да не е подходящо за Вас. Ще бъдете прегледан от кардиолог, който ще прецени, дали е възможно да преминете към алтернативни лекарства, които не понижават сърдечната честота, за да може да започнете лечение с Fingolimod Mylan. Ако е невъзможна такава промяна, кардиологът ще Ви посъветва, как трябва да започнете лечението с Fingolimod Mylan, включително ще Ви наблюдава през нощта.

Ако никога не сте боледували от варицела

Ако никога не сте карали варицела Вашият лекар ще поиска да провери Вашия имунитет срещу вируса, който я причинява (варицела зостер вирус). Ако нямате защита срещу този вирус, може да е необходимо да Ви се постави ваксина преди започване на лечението с Fingolimod Mylan. В такъв случай Вашият лекар ще отложи лечението с Fingolimod Mylan до един месец след приключване на пълния курс на ваксинация.

Инфекции

Fingolimod Mylan намалява броя на белите кръвни клетки (особено броя на лимфоцитите). Белите кръвни клетки се борят с инфекциите. Докато приемате това лекарство (и до 2 месеца след спиране на лечението) е възможно да боледувате по-често от инфекции. Инфекциите, от които вече боледувате могат да се влошат. Инфекциите могат да бъдат сериозни и животозастрашаващи. Ако мислите, че имате някаква инфекция, имате температура, чувствате се все едно имате грип, имате херпес зостер или имате главоболие, съпроводено от скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене, обрив и/или обърканост или гърчове (припадъци) (това може да са симптоми на менингит и/или енцефалит, причинени от гъбична инфекция или в херпес-вирусна инфекция), свържете се с Вашия лекар незабавно, тъй като

състоянието може да е сериозно и животозастрашаващо.

Ако мислите, че МС се влошава (напр. чувство на слабост или зрителни промени) или ако забележите нови симптоми, говорете с Вашия лекар, незабавно, тъй като това може да са симптоми на рядко мозъчно заболяване, причинено от инфекция и наречено прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ е сериозно състояние, което може да доведе до тежка инвалидност или смърт. Вашият лекар ще обмисли провеждането на изследване с ЯМР, за да оцени това състояние и ще реши дали трябва да спрете приема на финголимод.

Съобщават се случаи на инфекция с човешки папилома вирус (ЧПВ), включително папиломи, дисплазия, брадавици и рак, свързан с ЧПВ, при пациенти на лечение с Fingolimod Mylan. Вашият лекар ще прецени, дали е необходимо да се имунизирате срещу ЧПВ преди започване на лечението. Ако сте жена, Вашият лекар ще Ви препоръча също така скрининг за ЧПВ.

Макулен едем

Ако имате или сте имали зрителни нарушения или други признаци на оток на централната зрителна област (макулата) в задната част на окото, възпаление или инфекция на окото (увеит) или диабет е възможно Вашият лекар да поиска да си направите преглед на очите преди да започнете лечението с Fingolimod Mylan.

Вашият лекар може да поиска да си правите очни прегледи в продължение на 3 до 4 месеца след започване на лечението с Fingolimod Mylan.

Макулата е малък участък от ретината, разположен в задната част на окото, който Ви позволява да различавате формите, цветовете и отделните детайли ясно и отчетливо. Fingolimod Mylan може да предизвика оток на макулата, състояние известно като макулен едем. Отокът обикновено се развива в рамките на първите 4 месеца след започване на лечението.

Шансът да развиете макулен едем е по-висок, ако имате **диабет** или имате инфекция на окото, наречена увеит. И при двата случая Вашият лекар ще настоява редовно да минавате на очен преглед, за да може навреме да се хване развитието на макулен едем.

В случай на развитие на макулен едем, консултирайте се с Вашия лекар преди да продължите лечението с Fingolimod Mylan.

Макулният едем може да предизвика някои от зрителните симптоми, както при рецидив на МС (оптичен неврит). В ранните стадии пациентите могат да са асимптоматични. Информирайте Вашия лекар относно всяка промяна, настъпила във Вашето зрение.

Вашият лекар може да поиска да Ви изпрати на очен преглед, особено ако:

- централното Ви зрение е замъглено или има сенки.
- имате слепи петна в централното зрение.
- трудно Ви е да различавате цветовете или фини детайли.

Чернодробни функционални тестове

Ако имате сериозни чернодробни проблеми не трябва да приемате Fingolimod Mylan. То може да повлияе Вашата чернодробна функция. Възможно е да нямате никакви симптоми, но ако забележите пожълтяване на кожата или на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината (с кафяв цвят), болка от дясната страна в областта на стомаха (корема), умора, намален апетит от обичайното или необяснимо гадене и повръщане, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Ако получите някой от изброените симптоми след започване на лечението с Fingolimod Mylan, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Преди, по време на и след лечението Вашият лекар ще поиска да Ви направи кръвни изследвания, за да проследи състоянието на чернодробната Ви функция. Ако резултатите от тестовете показват наличие на чернодробни проблеми, е възможно да се наложи прекратяване на лечението с Fingolimod Mylan.

Високо кръвно налягане

Тъй като Fingolimod Mylan води до леко повишаване на кръвното налягане, Вашият лекар може да поиска да следи редовно стойностите на Вашето кръвно налягане.

Белодробни проблеми

Fingolimod Mylan повлиява слабо белодробната функция. Пациентите със сериозни белодробни заболявания или такива с “пушаческа кашлица” имат по-голям шанс за развитие на нежелани реакции.

Кръвна картина

Търсеният ефект на лечението с Fingolimod Mylan е намаляване на броя на белите кръвни клетки. Ефектът е обратим в рамките на 2 месеца след спиране на лечението. Ако се налага да Ви бъдат правени някакви кръвни тестове, информирайте лекаря, че приемате това лекарство. В противен случай е възможно той да интерпретира погрешно получените резултати от тестовете, а при някои кръвни тестове е необходимо да се вземе по-голямо количество кръв от обикновено.

Преди да започнете лечение с Fingolimod Mylan Вашият лекар ще провери дали имате достатъчно бели кръвни клетки в кръвта, след което е възможно да поиска редовно повторение на изследването. В случай че нямате достатъчно бели кръвни клетки е възможно да се наложи да прекъснете лечението.

Синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ)

Рядко се съобщава за поява на състояние, наречено синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ), при пациенти с МС, провеждащи лечение с финголимод. Симптомите могат да включват внезапна поява на силно главоболие, обърканост, гърчове и зрителни нарушения. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми по време на лечението, тъй като това може да е сериозно.

Рак

Съобщават се случаи на рак на кожата при пациенти с МС, провеждащи лечение с финголимод. Говорете незабавно с Вашия лекар, ако забележите някакви възли (напр. блестящи перлени възли), плаки или отворени рани по кожата, които не оздравяват със седмици. Симптомите на рак на кожата могат да включват поява на образувания или промени на тъканите на кожата (напр. необичайни бенки) с промяна на цвета, формата или размера с течение на времето. Преди да започнете лечение с Fingolimod Mylan, се изисква да си направите кожен преглед, за да се провери, дали имате някакви кожни възли. Също така Вашият лекар ще се погрижи редовно да Ви прави кожни прегледи по време на лечението. Ако се появят кожни проблеми, Вашият лекар може да Ви насочи към дерматолог, който, след като Ви консултира, може да прецени, че е важно да бъдете редовно проследявани.

Съобщава се за поява на вид рак на лимфната система (лимфом) при пациенти с МС, лекувани с финголимод.

Излагане на слънце и защита срещу слънцето

Финголимод отслабва имунната система. Това повишава риска от развитие на злокачествени заболявания, особено на рак на кожата. Трябва да ограничите Вашето излагане на слънце и UV лъчи като:

- носите подходящо защитно облекло.
- редовно нанасяте слънцезащитен продукт с висока степен на UV защита.

Необичайни мозъчни лезии, свързани с рецидив на МС

Съобщават се редки случаи на поява на необичайно големи мозъчни лезии, свързани с рецидив на МС при пациенти на лечение с финголигод. В случай на тежък рецидив, Вашият лекар ще обмисли провеждането на ЯМР, за да може да оцени състоянието и ще реши, дали е необходимо да спрете лечението.

Преминаване от други терапии към лечение с Fingolimod Mylan

Вашият лекар може да реши да преминете директно от лечение с интерферон бета, глатирамер ацетат или диметил фумарат към лечение с Fingolimod Mylan, ако нямате признаци на някакви, причинени от предишното лечение отклонения. Може да се наложи да Ви направят изследвания на кръвта, за да се изключи наличието на подобни отклонения. Възможно е след прекратяване на лечение с натализумаб да се наложи да изчакате 2-3 месеца преди да започнете лечение с Fingolimod Mylan. При преминаване от лечение с терифлуномид, Вашият лекар може да Ви посъветва да изчакате известно време или да преминете през процедура за ускорено елиминиране. Ако сте били лекувани с алемтузумаб е необходима внимателна оценка и обсъждане с Вашия лекар, за да се вземе решение, дали Fingolimod Mylan е подходящо за Вас.

Жени с детероден потенциал

Приложението на Fingolimod Mylan по време бременност може да увреди плода. Преди да започнете лечението Вашият лекар ще Ви обясни рисковете и ще Ви помоли да направите тест за бременност, за да се увери, че не сте бременна. Вашият лекар ще Ви даде карта, в която е обяснено, защо не трябва да забременявате докато приемате Fingolimod Mylan. Ще е обяснено също какво трябва да направите, за да избегнете забременяване докато приемате това лекарство. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 месеца след спиране на лечението (вж. точка „Бременност и кърмене“).

Влошаване на МС след спиране на лечението с Fingolimod Mylan

Не спирайте приема на това лекарство и не променяйте дозата си без първо да говорите с Вашия лекар.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако мислите, че Вашата МС се влошава след като сте спрели лечението с Fingolimod Mylan. Това може да е сериозно (вж. „Ако спрете приема на Fingolimod Mylan“ в точка 3 и точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Пациенти в старческа възраст

Опитът с финголигод при пациенти в старческа възраст (над 65 години) е ограничен. Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви притеснения.

Деца и юноши

Fingolimod Mylan не е показана за употреба при деца на възраст под 10 години, тъй като не е проучвана при пациенти с МС в тази възрастова група.

Предупрежденията и предпазните мерки, описани по-горе, се отнасят също и за децата и юношите. Следващата информация е особено важна за децата и юношите и полагащите грижи за тях:

- Преди да започнете приема на Fingolimod Mylan Вашият лекар ще провери Вашия имунизационен статус. Ако не са Ви правени определени имунизации, може да се наложи да Ви се направят преди започване на лечението с това лекарство.
- Първият път, когато приемете Fingolimod Mylan, или при промяна на лечението от 0,25 mg дневна доза на 0,5 mg дневна доза. Вашият лекар ще проследи Вашите сърдечна честота и сърдечен ритъм (вижте „Забавена сърдечна честота (брадикардия) и неправилен сърдечен ритъм“ по-горе).
- Ако получите гърчове или пристъпи преди или по време на приема на Fingolimod Mylan, информирайте Вашия лекар.
- Ако страдате от депресия или тревожност или ако станете депресиран или тревожен

докато приемате Fingolimod Mylan, информирайте Вашия лекар. Може да е необходимо да Ви следят по-внимателно.

Други лекарства и Fingolimod Mylan

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- **Лекарства, които потискат или модулират имунната система, включително други лекарства за лечение на МС**, като интерферон бета, глатирамер ацетат, натализумаб, митоксантрон, терифлуномид, диметил фумарат или алемтузумаб. Не трябва да приемате Fingolimod Mylan заедно с такива лекарства, тъй като те могат да засилят ефектите върху имунната система (вижте също „Не приемайте Fingolimod Mylan“).
- Кортикостероиди, поради възможността за допълнително повлияване на имунната система.
- **Ваксини.** Ако е необходимо да Ви се постави ваксина, първо потърсете Вашия лекар за съвет. По време на лечението и до 2 месеца след спиране на лечението с Fingolimod Mylan не трябва да Ви бъдат прилагани определени видове ваксини (живи атенуирани ваксини), тъй като те могат да предизвикат поява на инфекцията, от която би трябвало да предпазват. Останалите ваксини могат да не действат така добре, както обикновено, ако се приложат през този период.
- **Лекарства, които забавят сърдечната честота** (например бета блокери, като атенолол). Употребата на Fingolimod Mylan заедно с такива лекарства може да засили ефекта върху сърдечната честота през първите дни след започване на лечението.
- **Лекарства за лечение на неправилен сърдечен ритъм**, като хинидин, дизопирамид, амиодарон или соталол. Не трябва да приемате Fingolimod Mylan, ако приемате такива лекарства, тъй като тя може да засили ефектите по отношение на неправилен ритъм (вижте също „Не приемайте Fingolimod Mylan“).
- **Други лекарства:**
 - протеазни инхибитори, антиинфекциозни средства като кетоназол, противогъбични азоли, кларитромицин или телитромицин.
 - карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, ефавиренц или жълт кантарион (потенциален риск от намалена ефикасност на Fingolimod Mylan).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не използвайте Fingolimod Mylan по време на бременност, ако опитвате да забременеете или ако сте жена, която може да забременее и не използвате ефективна контрацепция. Ако това лекарство се използва по време на бременност, съществува риск от увреждане на плода. Честотата на вродените малформации, наблюдавани при бебета с експозиция на финголимод по време на бременност е около 2 пъти честотата, наблюдавана в общата популация (в която честотата на вродените малформации е около 2-3%). Най-често съобщаваните малформации включват сърдечни, бъбречни и мускулно-скелетни малформации

Поради тази причина, ако сте жена с детероден потенциал:

- преди да започнете лечение с Fingolimod Mylan Вашият лекар ще Ви информира за риска за плода и ще Ви помоли да си направите тест за бременност, за да е сигурен, че не сте бременна,
- и
- трябва да използвате ефективна контрацепция докато приемате това лекарство и в продължение на два месеца след спиране на приема, за да избегнете забременяване. Консултирайте се с Вашия лекар относно съответните методи за контрацепция.

Вашият лекар ще Ви даде карта, в която е обяснено, защо не трябва да забременявате докато

приемате Fingolimod Mylan.

Ако забременеете докато приемате Fingolimod Mylan, информирайте Вашия лекар незабавно. Вашият лекар ще назначи спиране на лечението (вж. „Ако спрете приема на Fingolimod Mylan“ в точка 3, а също и точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ще се проведе специално пренатално проследяване.

Кърмене

Не трябва да кърмите докато приемате Fingolimod Mylan. То може да преминава в кърмата и съществува риск от сериозни нежелани ефекти за бебето.

Шофиране и работа с машини

Вашият лекар ще Ви информира дали Вашата болест Ви позволява безопасно да шофирате, включително да карате колело, и да работите с машини. Fingolimod Mylan не се очаква да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Независимо от това, при започване на лечението ще се наложи да останете под наблюдение в кабинета на лекаря или в съответната клиника в продължение на 6 часа след приема на първата доза от това лекарство. Способността Ви за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена през този период и евентуално след това.

3. Как да приемате Fingolimod Mylan

Лечението с Fingolimod Mylan ще се проследява от лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е:

Възрастни

Дозата е една капсула от 0,5 mg дневно.

Деца и юноши (на възраст 10 години и повече)

Дозата зависи от теглото:

- Деца и юноши с тегло равно или под 40 kg: една капсула от 0,25 mg дневно.
- Деца и юноши с тегло над 40 kg: една капсула от 0,5 mg дневно.

Децата и юношите, които започнат с една капсула от 0,25 mg дневно и по-късно достигнат постоянно телесно тегло над 40 kg, ще бъдат инструктирани от своя лекар да преминат към доза една капсула от 0,5 mg дневно. В този случай се препоръчва да се повтори периода на наблюдение, както при приема на първата доза.

Fingolimod Mylan се предлага само като 0,5 mg твърди капсули, които не са подходящи за деца и юноши с тегло, равно или под 40 kg.

Предлагат се други лекарства, съдържащи финголимод, с количество на активното вещество 0,25 mg в дозова единица.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не превишавайте препоръчителната доза.

Fingolimod Mylan е за перорално приложение.

Приемайте Fingolimod Mylan веднъж дневно с чаша вода. Капсулите трябва да се гълтат винаги

цели, без да се отварят. Това лекарство може да се приема със или без храна. Приемайте Fingolimod Mylan по едно и също време всеки ден, тъй като това ще Ви помогне да не забравяте да вземате лекарството си.

Ако имате въпроси относно това колко дълго ще приемате това лекарство, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Fingolimod Mylan

Ако сте приели повече от необходимата доза, обадете се на Вашия лекар незабавно.

Ако сте пропуснали да приемете Fingolimod Mylan

Ако сте приемали това лекарство по-малко от 1 месец и сте пропуснали да приемете една доза в продължение на един ден, консултирайте се с Вашия лекар, преди да приемете следващата доза. Вашият лекар може да реши да Ви остави под наблюдение по време на приема на следващата доза.

Ако сте приемали Fingolimod Mylan в продължение на поне един месец и сте пропуснали да приемете лекарството си повече от 2 седмици, консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете следващата доза. Вашият лекар може да реши да Ви остави под наблюдение по време на приема на следващата доза. Ако обаче сте пропуснали да приемете лекарството си по-малко от 2 седмици, може да вземете следващата доза, така както е било предписано.

Никога не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Fingolimod Mylan

Не спирайте приема на това лекарство и не променяйте дозата си без първо да говорите с Вашия лекар.

Fingolimod Mylan ще остане в тялото Ви в продължение на 2 месеца след спиране на приема. Броят на белите кръвни клетки (лимфоцитният брой) може също да остане нисък през този период, а изброените в тази листовка нежелани реакции могат все още да бъдат налице. След прекратяване на лечението с това лекарство е възможно да се наложи да почакате 6-8 седмици преди да започнете ново лечение за МС.

Ако се налага да започнете отново лечение с Fingolimod Mylan, след прекъсване за повече от 2 седмици, е възможно ефектът върху сърдечната честота, наблюдаван при първоначалното започване на лечението да се появи отново и да се наложи да бъдете наблюдаван в лекарския кабинет или клиника при повторно започване на лечението. Не започвайте отново лечение с това лекарство след спиране за повече от две седмици, без да се консултирате с Вашия лекар.

Вашият лекар ще реши, дали и как е необходимо да се проследява Вашето състояние след спиране на приема на Fingolimod Mylan. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако мислите, че Вашата МС се влошава след като сте спрели лечението. Това може да е сериозно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежеланите реакции може да са или да станат сериозни:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кашлица с хрчки, дискомфорт в областта на гърдите, висока температура (признаци на белодробни нарушения)
- Херпес вирусни инфекции (херпес зостер), със симптоми като образуване на мехури, парене, сърбеж или болка по кожата, обикновено в областта на горната част на тялото или лицето. Другите симптоми могат да бъдат висока температура и слабост в ранните стадии на инфекцията, последвани от изтръпване, сърбеж или образуване на червени плаки, съпроводени от силна болка.
- Забавена сърдечна дейност (брадикардия), неправилен сърдечен ритъм
- Вид рак на кожата, наречен базалноклетъчен карцином (БКК), който често пъти изглежда като перлен възел, въпреки че може да изглежда и по друг начин
- Известно е, че депресия и тревожност възникват с повишена честота в популацията с МС и се съобщават също и при пациенти в детска възраст, лекувани с финголимод
- Загуба на тегло

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Пневмония със симптоми като висока температура, кашлица, затруднено дишане
- Макулен едем (оток на централната зрителна област на ретината в задната част на окото) със симптоми като сенки или слепи петна в централното зрение, замъглено зрение, проблеми при различаването на цветове или детайли
- Намаляване на броя на тромбоцитите, което повишава риска от кървене или поява на синини
- Злокачествен меланом (вид рак на кожата, който обикновено се развива от необичайна бенка). Възможните признаци на меланом включват бенки, които могат да променят размера, формата, надигнатостта или цвета си с течение на времето, или поява на нови бенки. Бенките могат да сърбят, кървят или да се разязвят
- Гърчове, пристъпи (по-често при деца и юноши, отколкото при възрастни)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Състояние, наречено синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ). Симптомите могат да включват внезапна поява на силно главоболие, обърканост, гърчове и/или зрителни нарушения
- Лимфом (вид рак, който засяга лимфната система)
- Сквамозноклетъчен карцином: вид рак на кожата, който може да се изяви като плътен червен възел, язва с коричка или нова язва върху съществуващ белег

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Промяна в електрокардиограмата (инверсия на Т-вълната)
- Тумор, свързан с инфекция с човешкия херпес вирус 8 (сарком на Капоши)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Алергични реакции, включващи симптоми като обрив или уртикария, подуване на устните, езика или лицето, които е най-вероятно да се появят в деня, в който започнете лечението с Fingolimod Mylan
- Признаци на чернодробно заболяване (включително чернодробна недостатъчност), като пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница), гадене или повръщане, болка от дясната страна в областта на стомаха (корема), потъмняване на урината (с кафяв цвят), намален апетит от обичайното, умора и отклонения в чернодробните функционални тестове. В много малък брой случаи, чернодробната недостатъчност може да доведе до чернодробна трансплантация
- Риск от рядка мозъчна инфекция, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват рецидив на МС. Възможно е да се появят симптоми, които да не могат да бъдат разпознати от самите Вас, като промени в настроението или поведението, загуба на памет, затруднения в говора и комуникацията, които може да се наложи да бъдат допълнително проучени от Вашия лекар, за да се изключи ПМЛ. Следователно, ако мислите, че Вашата МС се влошава или

ако Вашите близки забележат нови или необичайни симптоми, е много важно да говорите с Вашия лекар, колкото се може по-скоро

- Криптококови инфекции (вид гъбична инфекция), включително криптококов менингит със симптоми като главоболие, съпроводено със скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене и/или обърканост
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата). Възможните признаци на Меркел-клетъчен карцином включват възел с цвят на сурово месо или синкаво-червен неболезнен възел, често пъти разположен върху лицето, главата или врата. Меркел-клетъчен карцином може също така да се изяви като плътен, неболезнен възел или маса. Продължителното излагане на слънце и слабата имунна система могат да окажат влияние върху риска от развитие на Меркел-клетъчен карцином.
- След спиране на лечението с Fingolimod Mylan, симптомите на МС могат да се възвърнат и да са по-тежки отколкото са били преди или по време на лечението.
- Автоимунна форма на анемия (понижен брой червени кръвни клетки), при която червените кръвни клетки се разрушават (автоимунна хемолитична анемия).

Ако имате някой от горепосочените симптоми, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекция с грипен вирус със симптоми като умора, треска, възпалено гърло, болки в ставите и мускулите, висока температура
- Усещане за тежест или болка в областта на скулите и челото (синусит)
- Главоболие
- Диария
- Болка в гърба
- Кръвни изследвания, показващи повишени чернодробни ензими
- Кашлица

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тинеа, гъбична инфекция на кожата (тинеа верзиколор)
- Замаяност
- Силно главоболие, често пъти съпроводено от гадене, повръщане и свръхчувствителност към светлина (мигрена)
- Нисък брой на белите кръвни клетки (лимфоцити, левкоцити)
- Слабост
- Сърбящ, зачервен, парещ обрив (екзема)
- Сърбеж
- Повишаване на мазнините (триглицеридите) в кръвта
- Косопад
- Задух
- Депресия
- Замъглено зрение (вижте също параграфа за макулен едем под “Някои нежелани реакции могат да бъдат или могат да станат сериозни”)
- Хипертония (Fingolimod Mylan може да предизвика леко повишаване на кръвното налягане)
- Мускулна болка
- Ставна болка

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Намален брой на някои видове бели кръвни клетки (неутрофили)
- Депресивно настроение
- Гадене

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Рак на лимфната система (лимфом)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Периферни отоци

Ако някоя от изброените реакции Ви засегне в по-тежка степен, **информирайте Вашия лекар**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Fingolimod Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:/EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или се вижда, че е отворена.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Fingolimod Mylan

- Активно вещество: финголимод. Всяка капсула съдържа 0,5 mg финголимод (като хидрохлорид).
- Други съставки:
 - Капсулно съдържимо: калциев хидроген фосфат дихидрат, глицин, колоиден безводен силициев диоксид, и магнезиев стеарат.
 - Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).
 - Печатно мастило: шеллак (E904), пропилен гликол (E1520), черен железен диоксид (E172) и калиев хидроксид.

Как изглежда Fingolimod Mylan и какво съдържа опаковката

Твърда капсула с кафяво-оранжево, непрозрачно капаче и бяло, непрозрачно тяло, с надпис, отпечатан с черно мастило „MYLAN“ над „FD 0.5“ върху капачето и тялото.

Fingolimod Mylan 0,5 mg капсули се предлага в:

Блистери, съдържащи 28, 30, 84 или 98 твърди капсули

Групови опаковки, състоящи се от 3 картонени опаковки, всяка съдържаща 28 твърди капсули

Календарни опаковки, съдържащи 28 или 84 твърди капсули

Блистери с единични дози, съдържащи 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 или 98 x 1 твърди капсули

Опаковки с бутилки, съдържащи 90 или 100 твърди капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Ирландия.

Производител(и)

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komarom, H-2900, Унгария

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Германия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatri d.o.o Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.