

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (*fingolimodum*) (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Pruunikasoranži läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kapsel, kapslikaanele ja kapslikehale on musta tindiga trükitud 'MYLAN' ja selle all 'FD 0.5'. Mõõt: pikkus ligikaudu 16 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Fingolimod Mylan on näidustatud haigust modifitseeriva monoteraapiana täiskasvanutele ja lastele alates 10 aasta vanusest, kellel on väga aktiivne, ägenemiste (*relapside*) ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos (*Sclerosis multiplex*):

- patsientidel, kelle haigus on väga aktiivne vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile vähemalt ühe haigust modifitseeriva ravimiga (erandid ja teave väljauhtumisperiodide kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1).

või

- patsientidel, kellel on kiiresti progresseeruv hulgiskleroos, mille puhul on kaks või enam puuet süvendavat ägenemist aasta jooksul ja üks või enam gadoliiniumiga kontrasteeruvat kollet aju magnetresonantstomograafias (MRT) või märkimisväärne T2-kollete arvu suurenemine võrreldes viimase MRT-uuringuga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu pidevalt jälgima *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav fingolimoodi annus täiskasvanutele on üks 0,5 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Soovitav annus lastele (10-aastased ja vanemad) sõltub kehakaalust:

- Lapsed kehakaaluga ≤ 40 kg: üks 0,25 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.
- Lapsed kehakaaluga > 40 kg: üks 0,5 mg kapsel ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Lapsed, kes alustavad annustamist 0,25 mg kapslitega ja hiljem saavutavad püsiva kehakaalu üle 40 kg, peavad üle minema 0,5 mg kapslite peale.

Üleminekul 0,25 mg annuselt 0,5 mg annusele, on soovitatav korrata samasugust jälgimist, nagu esimese annuse manustamisel ravi alustamisel.

Fingolimod Mylan ei ole saadaval 0,25 mg tugevusena. Selle annuse manustamiseks tuleb kasutada teisi turulolevaid fingolimoodi sisaldavaid ravimpreparaate.

Samasugune esimese annuse manustamisega seotud jälgimine, nagu ravi alustamisel, on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse:

- Üheks või enamaks ööpäevaks esimese 2 ravinädala jooksul.
- Rohkem kui 7 ööpäevaks 3. ja 4. ravinädala jooksul.
- Rohkem kui 2 nädalaks pärast ühekuulist ravi.

Kui ravi katkestatakse lühemaks ajaks, kui eespool loetletud, tuleb ravi jätkata järgmise tavapärase annusega (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Fingolimod Mylanit tuleb kasutada ettevaatlikult 65-aastastel ja vanematel patsientidel ebapiisavate ohutust ja efektiivsust puudutavate andmete tõttu (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Fingolimoodi ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel SM-uuringutes. Kliinilise farmakoloogia uuringute alusel ei ole kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel vajalik annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Fingolimod Mylanit ei tohi kasutada raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel (vt lõik 4.3). Kuigi kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, tuleb ravi alustamisel sellistel patsientidel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Lastel vanuses 10...12 aastat on väga vähe andmeid (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Fingolimoodi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 10 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

See ravim on suukaudseks manustamiseks.

Fingolimod Mylanit võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Kapslid tuleb alati neelata tervelt, ilma avamata.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Immuunpuudulikkuse sündroom.
- Oportunistlike infektsioonide suurenenud riskiga patsiendid, sealhulgas immuunkomprimeeritud patsiendid (sealhulgas need, kes antud hetkel saavad immunosupressiivset ravi, või on immuunkomprimeeritud seoses eelneva raviga).
- Risked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid (hepatiit, tuberkuloos).
- Aktiivsed kasvaja.
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C).
- Patsiendid, kellel oli viimase 6 kuu jooksul müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, insult/mööduv isheemiline atakk, (statsionaarset ravi vajav) dekompanseeritud

- südamepuudulikkus või *New York Heart Association* (NYHA) III/IV klassi südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raske südamearütmia patsiendid, kes vajavad antiarütmilist ravi Ia või III klassi antiarütmikumidega (vt lõik 4.4).
 - Teise astme Mobitzi II tüüpi antrioventrikulaarse (AV) blokaadi või kolmanda astme AV blokaadi või siinussõlme nõrkuse sündroomiga patsiendid, kes ei kasuta südamerütmurit (vt lõik 4.4).
 - Patsiendid, kelle esialgne QTc intervall on ≥ 500 ms (vt lõik 4.4).
 - Rasedus ja rasestuda võivad naised, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bradüarütmi

Ravi alustamine põhjustab südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja seda võib seostada ka antrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega, sealhulgas on isoleeritud juhtumitena esinenud mööduvat iseeneslikult lahenevat täielikku AV-blokaadi (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Pärast esimest annust algab südame löögisageduse vähenemine ühe tunni jooksul ja saavutab maksimumi 6 tunni jooksul. See annustamisjärgne toime püsib järgnevatel päevadel, kuid tavaliselt väiksemas ulatuses ning tühistub tavaliselt järgnevate nädalate jooksul. Jätkuval manustamisel taastub keskmine südame esialgne löögisagedus ühe kuu jooksul. Kuigi mõnel patsiendil ei pruugi südame esialgne löögisagedus esimese kuu lõpuks taastuda. Juhtivusehäired olid enamasti mööduvad ja asümptomaatilised. Need ei vajanud üldiselt ravi ja lahenesid ravi esimese 24 tunni jooksul. Vajadusel saab fingolimoodist põhjustatud südamerütm aeglustumist peatada atropiini või isoprenaliini parenteraalse manustamisega.

Enne ja 6 tundi pärast esimese Fingolimod Mylani annuse manustamist tuleb kõigil patsientidel teha elektrokardiogramm (EKG) ja mõõta vererõhku. Kõiki patsiente tuleb bradükardia tunnuste ja sümptomite suhtes jälgida 6 tunni vältel koos igatunniste südame löögisageduse ja vererõhu mõõtmistega. Selle 6 tunni jooksul on soovitatav pidev (reaalajas) EKG jälgimine.

Samad ettevaatusabinõud nagu esimese annuse võtmise puhul on soovitatavad siis, kui patsiendid lähevad ööpäevaselt annuselt 0,25 mg üle annusele 0,5 mg.

Annustamisjärgsete bradükardiaga seotud sümptomite tekkimisel tuleb alustada asjakohase kliinilise käsitlusega ning jätkata jälgimist kuni sümptomite taandumiseni. Kui esimese annuse jälgimisperioodil vajab patsient farmakoloogilist sekkumist, on vajalik ööpäevane jälgimine tervishoiuasutuses ning sama jälgimist tuleb korrata pärast teise Fingolimod Mylani annuse manustamist.

Kui südame löögisagedus 6-tunnise perioodi lõpus pärast esimese annuse manustamist on madalaim (eeldusel, et maksimaalne farmakodünaamiline efekt südamele ei ole veel saabunud), tuleb jälgimist pikendada vähemalt 2 tunni võrra ja kuni südamerütm taas kiireneb. Kui pärast 6 tundi on südamerütm täiskasvanutel vähem kui 45 lööki minutis, 12-aastastel ja vanematel lastel vähem kui 55 lööki minutis või lastel vanuses 10 kuni alla 12 aastat vähem kui 60 lööki minutis või EKG näitab esmaselt tekkinud II või kõrgema astme atrioventrikulaarset blokaadi või QTc intervalli ≥ 500 ms, on vajalik pikendatud jälgimine (vähemalt ööpäev) ja kuni leiud on lahenenud. III astme atrioventrikulaarse blokaadi tekkimine ükskõik mis ajahetkel nõuab samuti pikendatud jälgimist (jälgimine vähemalt ööpäev).

Sõltuvalt ravi kestusest fingolimoodiga ja ravikatkestuse pikkusest võivad toimed südame löögisagedusele ja atrioventrikulaarsele ülejuhtele uuesti tekkida ravi taasalustamisel. Samasugune jälgimine nagu ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse (vt lõik 4.2).

Fingolimoodi kasutanud täiskasvanud patsientidel on teatatud väga harvadest T-saki inversiooni juhtudest. T-saki inversiooni korral peab ravimi väljakirjutaja tegema kindlaks, et sellega ei kaasne

müokardi isheemia nähte või sümptomeid. Müokardi isheemia kahtluse korral on soovitatav konsulteerida kardioloogiga.

Tõsiste rütmihäirete või märkimisväärse bradükardia ohu tõttu ei tohi Fingolimod Mylanit kasutada sinuatriaalse blokaadiga patsientidel, patsientidel, kelle anamneesis on sümptomaatiline bradükardia, korduv süngoop või südameiseikumine, või patsientidel, kellel on oluline QT-intervalli pikenemine ($QTc > 470$ ms [täiskasvanud naised], $QTc > 460$ ms [tütarlapsed] või > 450 ms [täiskasvanud mehed ja poisilapsed]), ravile allumatu hüpertensioon või raske uneapnoe (vt ka lõik 4.3). Sellistele patsientidele võib Fingolimod Mylani ravi määrata ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski ja enne ravi alustamist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et leida kõige sobivam jälgimise skeem. Ravi alustamisel on soovitatav jälgida vähemalt ööpäev (vt ka lõik 4.5).

Fingolimoodi ei ole uuritud patsientidel, kellel esinevad arütmiaid, mis vajavad ravi Ia klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumidega. Ia ja III klassi antiarütmikume on seostatud *torsades de pointes*'e juhtudega bradükardiaga patsientidel (vt lõik 4.3).

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi beetablokaatorite, südame löögisagedust vähendavate kaltsiumkanali blokaatorite (näiteks verapamiil või diltiaseem) või teiste ainetega, mis võivad südame löögisagedust vähendada (näiteks ivabradiin, digoksiin, antikolinergilised ained või pilokarpiin), on fingolimoodi kasutamiskogemus piiratud. Kuna ravi alustamist fingolimoodiga seostatakse ka südame löögisageduse vähenemisega (vt ka lõik 4.8 Bradüarütmia), võib nende ainete samaaegset kasutamist ravi alustamise ajal seostada tõsise bradükardia ja südameblokaadiga. Potentsiaalse aditiivse toime tõttu südame löögisagedust mõjutavate ravimitega ei tohi Fingolimod Mylanit määrata patsientidele, kellel samal ajal neid ravimeid kasutatakse (vt ka lõik 4.5). Sellistel patsientidel tuleb ravi fingolimoodiga kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku kahju. Kui kaalutakse ravi, tuleb konsulteerida kardioloogiga, et arutada üleminekut südame löögisagedust mittevähendavatele ravimitele enne ravi alustamist. Kui südame löögisagedust vähendavat ravi ei saa lõpetada, tuleb vastavalt kardioloogi nõuannetele paika panna sobiv jälgimise skeem esimese annuse manustamise järgseks perioodiks. Soovitatav on pikendatud jälgimine vähemalt ööpäev (vt ka lõik 4.5).

QT intervall

Põhjalikus 1,25 ja 2,5 mg fingolimoodi annuste QT intervalli uuringus tasakaalukontsentratsiooni korral andis ravi fingolimoodiga siis, kui selle negatiivne kronotroopne toime oli veel alles, tulemuseks QTcI pikenemise, 90% ülemise usaldusintervalliga $\leq 13,0$ ms. Fingolimoodi ja QTcI pikenemise vahel puudub annuse või plasmakontsentratsiooni ning vastuse vaheline seos. Raviga seoses puudub QTcI väärtuste kõrvalekaldumise – kas absoluutse või esialgsega võrreldava muutuse – suurenenud esinemissageduse järjepidev esinemine.

Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata. SM-uuringutes ei ole täheldatud kliiniliselt olulist toimet QTc-intervalli pikenemisele, samas ei kaasatud QT-intervalli pikenemise riskiga patsiente kliinilistesse uuringutesse.

Patsientidel, kellel esinevad olulised riskitegurid, näiteks hüpokaleemia või kaasasündinud QT-intervalli pikenemine, soovatakse pigem vältida ravimeid, mis võivad QTc-intervalli pikendada.

Immunosupressiivsed toimed

Fingolimood on immunosupressiivse toimega, muutes patsiendid infektsioonidele, sealhulgas potentsiaalselt surmavatele oportunistlikele infektsioonidele vastuvõtlikuks. Fingolimood suurendab lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvujate, eriti nahakasvajate tekkeriski. Arstid peavad patsiente hoolikalt jälgima, eriti kaasnevate tingimuste või teadaolevate faktorite, nagu eelnev immunosupressiivne ravi, osas. Sellise ohu kahtluse korral peab arst juhtumipõhiselt kaaluma ravi katkestamist (vt ka lõik 4.4 „Infektsioonid“ ja „Nahakasvajad“ ja lõik 4.8 „Lümfoomid“).

Infektsioonid

Fingolimoodi peamine farmakodünaamiline toime on annusest sõltuv perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine 20...30%-ni esialgselt väärtusest. Selle põhjuseks on lümfotsüütide pöörduv sekvestratsioon lümfoidses koes (vt lõik 5.1).

Enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga peavad viimase kliinilise vereanalüüsi andmed (st tehtud viimase 6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi lõpetamist) olema kättesaadavad. Kliinilist vereanalüüsi on soovitatav hinnata ravi ajal, kolmandal ravikuul ja edaspidi vähemalt üks kord aastas ning infektsiooninähtude ilmnemisel. Vere lümfotsüütide absoluutarvu vähenemisel alla $0,2 \times 10^9/l$ on soovitatav ravi nende arvu taastumiseni katkestada, sest kliinilistes uuringutes katkestati fingolimoodi kasutamine patsientidel, kellel lümfotsüütide absoluutarv langes alla $0,2 \times 10^9/l$.

Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine Fingolimod Mylaniga edasi lükata kuni infektsiooni paranemiseni.

Fingolimod Mylani toime immuunsüsteemile võib suurendada infektsioonide, sealhulgas oportunistlike infektsioonide riski (vt lõik 4.8). Ravi ajal esinevate infektsioonisümptomitega patsientidel tuleb kasutada tõhusaid diagnostika- ja ravistrateegiaid. Tõsise infektsioonikahtlusega patsienti hinnates tuleb kaaluda konsultatsiooni infektsioonide ravimise alal pädeva arstiga. Ravi saavatele patsientidele tuleb öelda, et nad peavad ilmnevatest infektsiooni sümptomitest kohe teavitama oma arsti.

Ravi katkestamist Fingolimod Mylaniga tuleb kaaluda siis, kui patsiendil tekib raske infektsioon. Enne ravi taasalustamist tuleb hinnata kasu/riski suhet.

Fingolimoodi eliminatsioon pärast ravi lõpetamist võib kesta kuni kaks kuud ja seetõttu tuleb patsiente infektsioonide suhtes jälgida kogu selle aja kestel. Patsiente tuleb juhendada teatama kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist esinevatest infektsiooni sümptomitest.

Herpesviiruse infektsioon

Ravi ajal fingolimoodiga on esinenud *herpes simplex*'i ja *varicella zoster*'i viiruse põhjustatud tõsised, eluohtlikud ja mõnikord surmavad herpesentsefaliidi, meningiidi või meningoentsefaliidi juhud. Kui tekib entsefaliit, meningiit või meningoentsefaliit, tuleb ravi fingolimoodiga katkestada ja alustada vastavale infektsioonile asjakohase raviga.

Enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga tuleb kontrollida, kas patsiendid on immuunsed *varicella* (tuulerõuged) suhtes. Kui tervishoiutöötaja ei ole kinnitanud anamneesis tuulerõugeid või ei ole dokumenteeritud täielikku *varicella*-vastast vaktsineerimist, on patsienti soovitatav enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga kontrollida *varicella zoster*'i viiruse (VZV) antikehade suhtes. Enne ravi alustamist selle ravimpreparaadiga on soovitatav antikehade suhtes negatiivsete patsientide vaktsineerimine *varicella* vastu (vt lõik 4.8). Ravi algust fingolimoodiga tuleb lükata edasi ühe kuu võrra, et võimaldada vaktsinatsiooni täielikku toimet.

Krüptokokk-meningiit

Pärast ligikaudu 2...3 aastat kestnud ravi on turuletulekujärgselt teatatud mõnikord surmavate krüptokokk-meningiidi (seennakkus) juhtudest, kuigi täpne seos ravikestusega on teadmata (vt lõik 4.8). Krüptokokk-meningiidile viitavate sümptomitega (nt peavalu koos muutustega vaimses tervises, nagu segasus, hallutsinatsioonid ja/või isiksuse muutused) patsientidele tuleb otsekohe teha diagnostiline hindamine. Kui krüptokokk-meningiit diagnoositakse, tuleb ravi fingolimoodiga katkestada ning alustada asjakohase raviga. Kui ravi taasalustamine fingolimoodiga on vajalik, tuleb enne konsulteerida teiste erialade spetsialistidega (s.o nakkushaiguste spetsialist).

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Turuletulekujärgselt on fingolimoodiga ravi ajal teatatud PML-i esinemisest (vt lõik 4.8). See on oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami viirus (JCV), infektsioon võib olla surmlõppega või põhjustada raske puude. Pärast ligikaudu 2...3 aastat kestnud monoterapiat on

eelnevalt natalizumabiga ravi mittesaanud patsientidel esinenud PML-i juhte. Kuigi näib, et hinnanguline risk suureneb aja jooksul vastavuses kumuleeruva ekspositsiooniga, on täpne seos ravikestusega teadmata. Lisa PML juhte on esinenud patsientidel, keda eelnevalt raviti natalizumabiga, mille kasutamine on teadaolevalt seotud PML-iga. PML tekib vaid JCV infektsiooni korral. JCV testimisel tuleb arvestada, et lümfoopenia mõju anti-JCV antikehade testi täpsusele ei ole fingolimoodiga ravi saavatel patsientidel uuritud. Samuti tuleb arvestada, et anti-JCV antikehade testi negatiivne vastus ei välista JCV infektsiooni võimalikkust tulevikus. Enne ravi alustamist fingolimoodiga tuleb teha võrdluseks MRT (tavaliselt 3 kuu jooksul). MRT leid võib muutuda positiivseks enne kliiniliste nähtude ja sümptomite avaldumist. Regulaarsel MRT (vastavalt riiklikele ja kohalikele soovitudele) tegemisel tuleb olla tähelepanelik PML-ile viitavate kollete suhtes. MRT tegemine on osa ettevaatusabinõudest, mis on oluline suurema PML-i riskiga patsientide puhul. Fingolimoodiga ravitud patsientidel on teatatud MRT leiu ja seljaajuvedelikus positiivse JCV DNA leiu põhjal diagnoositud asümptomaatilise PML-i juhtudest. PML-i kahtluse korral tuleb diagnoosimiseks kohe teha MRT ning katkestada ravi, kuni PML on välistatud.

Inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioon

HPV infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatatud turuletulekujärgselt fingolimoodiga ravi ajal. Fingolimoodi immuunsust pärssivate omaduste tõttu peab enne ravi alustamist kaaluma HPV-vastast vaksineerimist, võttes arvesse vaksineerimissoovitusi. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist soovitatakse vastavalt standardravi juhistele.

Maakula turse

Maakula tursest või muudest visuaalsetest sümptomitest on teatatud 0,5% patsientidest, keda on ravitud 0,5 mg fingolimoodiga. Need esinevad peamiselt ravi esimese 3...4 kuu jooksul (vt lõik 4.8). Seetõttu soovitatakse 3...4 kuud pärast ravi alustamist teha oftalmoloogiline hindamine. Kui patsiendid teatavad nägemishäiretest ükskõik millal ravi ajal, tuleb läbi viia silmapõhja, sealhulgas maakula hindamine.

Uveidi anamneesi ja suhkurtõvega patsientidel esineb suurem maakula turse risk (vt lõik 4.8). Fingolimoodi ei ole uuritud SM-iga patsientidel, kellel esineb samaaegne suhkurtõbi. Suhkurtõvega või uveidi anamneesiga SM-iga patsientidel soovitatakse läbida oftalmoloogiline hindamine enne ravi alustamist ja teha kontrolluuringuid ravi jooksul.

Ravi jätkamist fingolimoodiga maakula tursega patsientidel ei ole hinnatud. Maakula turse tekkimisel soovitatakse ravi fingolimoodiga katkestada. Otsus, kas pärast maakula turse alanemist ravi Fingolimod Mylaniga uuesti alustada või mitte, peab arvestama võimalikke kasusid ja riske iga patsiendi puhul eraldi.

Maksakahjustus

Fingolimoodiga ravi saavatel *sclerosis multiplex*'i patsientidel on teatatud maksaensüümide aktiivsuse tõusust, eritialaniinaminotransferaas (ALAT), aga ka gammaglutamüültransferaas (GGT) ja aspartaaminotransferaas (ASAT). Teatatud on ka mõnest ägeda maksapuudulikkuse juhust, mis vajab maksasiirdamist, ja kliiniliselt olulisest maksakahjustusest. Maksakahjustuse nähud, sealhulgas märgatavalt tõusnud seerumi maksaensüümide ja üldbilirubiini sisaldus, esinesid juba kümme päeva pärast esimese annuse manustamist ja neist on teatatud ka pärast pikaajalist kasutamist. Kliinilistes uuringutes esines ALAT-i tõus 3 või enam korda üle normivahemiku ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) 8,0% 0,5 mg fingolimoodiga ravi saanud täiskasvanud patsientidest, võrreldes 1,9% platseebot saanud patsientidest. Tõus suurusega 5 korda ULN esines 1,8% fingolimoodiga ravi ja 0,9% platseebot saanud patsientidest. Kliinilistes uuringutes katkestati ravi, kui tõus oli suurem kui 5 korda ULN. Maksa transaminaaside tõus esines osal patsientidest ravi taasalustamisel uuesti: see toetab seost fingolimoodiga. Kliinilistes uuringutes esines transaminaaside tõusu igas ravi etapis kuigi peamiselt esines see esimese 12 kuu jooksul. Seerumi transaminaaside tase normaliseerus ligikaudu 2 kuu jooksul pärast ravi katkestamist.

Fingolimoodi ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.3).

Fingolimoodi immunosupressiivsete omaduste tõttu tuleb ravi alustamine aktiivse viirushepatiidiga patsientidel edasi lükata kuni haiguse paranemiseni.

Enne ravi alustamist peavad transaminaaside ja bilirubiini väärtused olema hiljuti (st viimase 6 kuu jooksul) määratud. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb jälgida maksa transaminaaside aktiivsust ja seerumi bilirubiini ravi ajal 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ning seejärel perioodiliselt kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga. Kliiniliste sümptomite puudumisel, kui maksa transaminaaside aktiivsus on kõrgem kui 3, kuid madalam kui 5 korda üle ULNi ilma seerumi bilirubiini sisalduse tõusuta, tuleb mõõtmisi teha tihemini, sealhulgas mõõta seerumi bilirubiini ja aluselise fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) sisaldust, et teha kindlaks, kas esineb täiendavaid tõuse ja maksafunktsiooni häirete alternatiivset etioloogiat. Kui maksa transaminaaside aktiivsus on kõrgem kui 5 korda üle ULNi või vähemalt 3 korda üle ULNi koos igasuguse kaasuva tõusuga seerumi bilirubiini sisalduses, tuleb ravi katkestada. Tuleb jätkata maksafunktsiooni jälgimist. Kui seerumi tasemed normaliseeruvad (sealhulgas juhul, kui tuvastatakse alternatiivne maksafunktsiooni häire põhjus), võib taasalustada ravi fingolimoodiga vastavalt patsiendi hoolikale kasu/riski hinnangule.

Patsientidel, kellel tekivad maksafunktsiooni häiretele viitavad sümptomid, nagu seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus või ikterus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida kohe maksaensüüme ja bilirubiini ning ravi katkestada, kui kinnitatakse olulise maksakahjustuse olemasolu. Ravi ei tohi jätkata enne, kui ei ole tuvastatud maksakahjustuse nähtude ja sümptomite võimalik alternatiivne etioloogia.

Ehkki puuduvad andmed, mis kinnitaksid, et juba esineva maksahaigusega patsientidel on fingolimoodi kasutamisel kõrgeenenud maksafunktsiooni analüüsides tekkerisk suurem, tuleb olulise maksahaiguse anamneesiga patsientidel olla ettevaatlik.

Toime vererõhule

Ravimitega kontrollimata hüpertensiooniga patsiendid jäeti turuletulekueelsetest kliinilistest uuringutest välja. Ravile allumatu hüpertensiooniga patsientide ravimisel Fingolimod Mylaniga on näidustatud eriline ettevaatus.

Hulgiskleroosi (*Sclerosis multiplex*, SM) kliinilistes uuringutes esines 0,5 mg fingolimoodiga ravi saanud patsientidel keskmiselt ligikaudu 3 mmHg süstoolse vereõhu ja ligikaudu 1 mmHg diastoolse vereõhu tõus, mida esimest korda täheldati ligikaudu üks kuu pärast ravi alustamist ja mis jätkuva ravi korral püsis. Kaheaastases platseebokontrollitud uuringus kirjeldati hüpertensiooni kõrvaltoimena 6,5% 0,5 mg fingolimoodiga ja 3,3% platseeboga ravitud patsientidest. Ravi ajal tuleb vererõhku regulaarselt jälgida.

Respiratoorsed toimed

Fingolimoodiga täheldati väikest annusest sõltuvat forsseeritud ekspiratoorse mahu (FEV₁) ja süsinikmonooksiidi difusioonikapatsiteedi (*diffusion capacity for carbon monoxide*, DLCO) väärtuste vähenemist alates 1. kuust, mis seejärel püsis stabiilsena. Seda tuleb raske hingamisteede haigusega, kopsufibroosi ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

0,5 mg annusega on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud PRES-i harvadest juhtudest (vt lõik 4.8). Teatatud on järgmistest sümptomitest: järsk tugeva peavalu teke, iiveldus, oksendamine, muutunud psüühiline seisund, nägemishäired ja krambihood. PRES-i sümptomid on tavaliselt pöörduvad, kuid need võivad edasi areneda isheemiliseks insuldiks või ajuhemorraagiaks.

Diagnoosimise ja ravi hilinemine võib viia püsivate neuroloogiliste kahjustusteni. PRES-i kahtluse korral tuleb ravi Fingolimod Mylaniga katkestada.

Eelnev ravi immunosupressantidega või immunomoduleeriv ravi

Uuringuid ei ole tehtud hindamaks fingolimoodi efektiivsust ja ohutust ravi vahetamisel teriflunomiidilt, dimetüülfumaraadilt või alemtuzumabilt fingolimoodi vastu. Ravi vahetamisel teiselt haigust modifitseerivalt ravilt fingolimoodi vastu tuleb arvestada teise ravi poolväärtusaega ja toimemehhanismi, et vältida aditiivset toimet immuunsüsteemile, samal ajal minimeerides haiguse reaktiveerumise riski. Enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga on soovitatav kliiniline vereanalüüs, et kinnitada eelneva ravi toime immuunsusele (st tsütopeenia) on taandunud.

Ravi Fingolimod Mylaniga võib üldiselt alustada kohe pärast ravi lõpetamist interferooni või glatirameeratsetaadiga.

Dimetüülfumaraadi korral peab olema piisav väljauhtumisperiood verenäitajate taastumiseks enne ravi alustamist.

Natalizumabi pika poolväärtusaja tõttu on eliminatsiooniaeg tavaliselt kuni 2...3 kuud pärast ravi katkestamist. Teriflunomiidi eritumine plasmast on samuti aeglane. Ilma kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita võib teriflunomiidi plasmakliirens kesta mitmest kuust kuni 2 aastani. Soovitatav on kiirendatud eliminatsiooniprotseduur, mis on defineeritud teriflunomiidi ravimi omaduste kokkuvõttes või alternatiivselt ei tohi väljauhtumisperiood olla lühem kui 3,5 kuud. Vajalik on ettevaatus seoses võimalike kaasuvate toimetega immuunsusele, kui patsientidel vahetatakse natalizumabi või teriflunomiidiga ravi fingolimoodiga ravi vastu.

Alemtuzumabi toime immuunsusele on tugev ja pikaajaline. Kuna nende toimete tegelik kestus on teadmata, ei ole soovitatav pärast alemtuzumabi kasutamist alustada ravi fingolimoodiga, kui ravist oodatav kasu ei ületa selgelt kaasuvaid riske patsiendile.

Pikaajalise samaaegse kortikosteroidravi alustamist tuleb hoolikalt kaaluda.

Manustamine koos tugevate CYP450 indutseerijatega

Koos tugevate CYP450 indutseerijatega tuleb fingolimoodi manustada ettevaatusega. Manustamine koos liht-naistepunaga (*Hypericum perforatum*) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kasvajad

Nahakasvajad

Fingolimoodiga ravitud patsientidel on teatatud basaarakulisest kartsinoomist ja teistest nahakasvajatest, sealhulgas pahaloolumisest melanoomist, lamerakk-kartsinoomist, Kaposi sarkoomist ja merkelirakk-kartsinoomist (vt lõik 4.8). Nahamuutuste suhtes tuleb olla tähelepanelik ning enne ravi alustamist on soovitatav läbi viia naha meditsiiniline hindamine, vastavalt kliinilisele hinnangule korrata läbivaatust iga 6 kuni 12 kuu tagant. Kahtlaste nahamuutuste ilmnemisel tuleb patsient suunata dermatoloogi konsultatsioonile.

Pahaloolumliste nahakasvajate võimaliku tekkeriski tõttu tuleb fingolimoodiga ravitavaid patsiente hoiatada kaitsmata päikese kiirguse eest. Need patsiendid ei tohi saada samaaegselt fototeraapiat UV-B-kiirgusega või PUVA-fotokemoteraapiat.

Lümfoomid

Lümfoomi juhtudest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses praktikas (vt lõik 4.8). Teatatud juhud on oma loomult heterogeensed, peamiselt on tegemist mitte-Hodgkini lümfoomiga, sealhulgas B-rakulised ja T-rakulised lümfoomid. Teatatud on naha T-rakulise lümfoomi (*mycosis fungoides*) juhtudest. Teatatud on ka Epstein-Barri viiruse (EBV) positiivse B-rakulise lümfoomi surmlõppega juhust. Lümfoomi kahtlusel tuleb ravi fingolimoodiga katkestada.

Rasestuda võivad naised

Ohu tõttu lootele on fingolimood vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestuda võivatele naistele, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni. Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi teavitada riskist lootele, raseduse puudumist peab kinnitama rasedustesti negatiivne tulemus ja tuleb kasutada efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.3 ja 4.6 ja koolitusmaterjalid).

Turselised kahjustuskolded

Turuletulekujärgselt on teatatud SM-i ägenemisega seotud harvade turselistest kahjustuskoldest. Raskete ägenemiste korral peab tegema MRT uuringu, et välistada turselised kahjustuskolded. Arst peab juhipõhiselt kaaluma ravi katkestamist, arvestades individuaalset kasu-riski suhet.

Haiguse ägenemine (tagasilöök) pärast ravi katkestamist fingolimoodiga

Turuletulekujärgselt on mõnedel patsientidel, kes katkestasid ravi fingolimoodiga, täheldatud harva haiguse ägenemist. Üldiselt on seda täheldatud 12 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist, aga sellest on teavitatud ka kuni 24 nädalat pärast ravi katkestamist fingolimoodiga. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik ravi katkestamisel. Kui ravi katkestamist fingolimoodiga peetakse vajalikuks, tuleb arvesse võtta erakordselt kõrge aktiivsusega haiguse retsidiivi võimalust ning patsiente tuleb jälgida oluliste nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada sobiva raviga vastavalt vajadusele (vt „Ravi lõpetamine“ allpool).

Ravi lõpetamine

Kui tehakse otsus lõpetada ravi Fingolimod Mylaniga, siis tuleb fingolimoodi poolväärtusaega arvestades pidada ravis 6-nädalane paus, et see kaoks verest täielikult (vt lõik 5.2). Lümfootsüütide arv muutub enamikul patsientidest progressiivselt uuesti normaalseks 1...2 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 5.1), kuigi täielik taastumine võib mõnedel patsientidel võtta märkimisväärselt rohkem aega. Sellel ajal muu raviga alustamisel, esineb samaaegne fingolimoodi ekspositsioon. Immunosuppressantide kasutamine kohe pärast ravi lõpetamist Fingolimod Mylaniga võib põhjustada aditiivset toimet immuunsüsteemile ja seetõttu tuleb olla ettevaatlik.

Ettevaatlik tuleb olla ka ravi katkestamisel tagasilöögi riski tõttu (vt „Haiguse ägenemine (tagasilöök) pärast ravi katkestamist fingolimoodiga“ eespool). Kui ravi katkestamine Fingolimod Mylaniga osutub vajalikuks, peab patsiente selle aja jooksul võimaliku tagasilöögi nähtude osas jälgima.

Mõju seroloogilistele testidele

Et fingolimood vähendab lümfootsüütide arvu sekundaarsetes lümfoorganites ümberjaotumise teel, ei saa perifeersete lümfootsüütide arvu Fingolimod Mylaniga ravitud patsientidel kasutada lümfootsüütide alaklasside oleku hindamiseks. Laboratoorsed testid, kus kasutatakse tsirkuleerivaid mononukleaarseid rakke, vajavad suuremaid veremahte tsirkuleerivate lümfootsüütide arvu vähenemise tõttu.

Lapsed

Laste ohutusprofiil sarnaneb täiskasvanute omaga ja hoiatused ja ettevaatusabinõud täiskasvanutele kehtivad seega ka lastele.

Fingolimod Mylani määramisel lastele peab eriti silmas pidama järgmist:

- esimese annuse manustamise ajal peab jälgima ettevaatusabinõusid (vt „Bradüarütmia“ eespool). Samasugused ettevaatusabinõud nagu esimese annuse puhul on soovitatavad siis, kui patsiendid lähevad ööpäevaselt annuselt 0,25 mg üle 0,5 mg annusele;
- kontrollrühmaga laste uuringus D2311 teatati krambihoogudest, ärevusest, meeleolu langusest ja depressioonist, esinedes sagedamini fingolimoodi saanud patsientidel kui nendel patsientidel,

- kes said beeta-1a-interferooni. Selles patsientide alarühmas on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.8 „Lapsed“);
- lastel, kes said fingolimoodi, on märgatud kergeid isoleeritud bilirubiini taseme tõusu juhtusid;
 - lastel on soovitatav teostada kõik immuniseerimised vastavalt kehtivale immuniseerimise juhendile enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga (vt „Infektsioonid“ eespool);
 - väga piiratud hulgal andmeid on kättesaadavad lastel vanuses 10...12 aastat, kehakaaluga vähem kui 40 kg või Tanneri staadiumis < 2 (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ettevaatus on vajalik nendes alarühmades väga piiratud hulga andmete kättesaadavuse tõttu kliinilisest uuringust;
 - laste pikaajalised ohutusandmed pole kättesaadavad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antineoplastilised, immunomoduleerivad või immunosupressiivsed ravimid

Antineoplastilisi, immunomoduleerivaid või immunosupressiivseid ravimeid ei tohi koos manustada immuunsüsteemile aditiivsete toimete riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ettevaatlik tuleb samuti olla patsientide üleviimisel pika toimeajaga ravilt immuunsust mõjutavate ravimitega, nagu natalizumab, teriflunomiid või mitoksantroon (vt lõik 4.4). *Sclerosis multiplex*'i kliinilistes uuringutes ei olnud ägenemiste samaaegne lühiajaline ravi kortikosteroididega seotud infektsioonide esinemissageduse suurenemisega.

Vaktsineerimine

Ravi ajal Fingolimod Mylaniga ja kuni kaks kuud pärast seda võib vaktsineerimine olla vähem efektiivne. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada infektsioonide riski ja seda tuleb seetõttu vältida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Bradükardiat indutseerivad ravimid

Fingolimoodi on uuritud kombinatsioonis atenolooli ja diltiaseemiga. Kui tervetel vabatahtlikel läbi viidud koostoime uuringus kasutati seda koos atenolooliga, esines fingolimoodiga ravi alustamisel täiendav 15%-line südame löögisageduse vähenemine. Seda toimet ei täheldatud diltiaseemiga. Beetablokaatoreid või teisi südame löögisagedust vähendada võivaid ravimeid, näiteks Ia ja III klassi antiarütmikume, kaltsiumkanali blokaatoreid (näiteks verapamiil või diltiaseem), ivabradiini, digoksiini, antikoliinesteraase või pilokarpiini saavatel patsientidel ei tohi alustada ravi Fingolimod Mylaniga potentsiaalse aditiivse toime tõttu südame löögisagedusele (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kui kaalutakse ravi selle ravimpreparaadiga, tuleb selliste patsientide puhul konsulteerida kardioloogiga, et arutada üleminekut südame löögisagedust mittemõjutavatele ravimitele või sobivat jälgimist ravi alustamisel. Kui südame löögisagedust vähendavate ravimite võtmist ei saa lõpetada, on soovitatav vähemalt ööpäevane jälgimine.

Teiste ravimite farmakokineetilised koostoimed fingolimoodiga

Fingolimoodi metaboliseerib peamiselt CYP4F2. Ka teised ensüümid, näiteks CYP3A4, võivad tema metabolismis osaleda, eriti CYP3A4 tugeva induktsiooni korral. Ei eeldata, et transportvalgude potentsed inhibiitorid mõjutaksid fingolimoodi dispositsiooni. CYP4F2 pärssimise kaudu põhjustas manustamine koos ketokonasooliga 1,7-kordse fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemise. Ettevaatus on vajalik ainetega, mis võivad pärssida CYP3A4 (proteaasiinhibiitorid, asoolidest seenevastased ravimid, mõned makroliidid nagu klaritromütsiin või telitromütsiin).

600 mg karbamasepiini manustamine tasakaalukontsentratsioonis kaks korda ööpäevas koos 2 mg fingolimoodi ühekordse annusega põhjustas fingolimoodi ja tema metaboliitide AUC-i vähenemise ligikaudu 40% võrra. Teised tugevad CYP3A4 ensüümi indutseerijad, nagu rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin, efavirens ja liht-naistepuna võivad fingolimoodi ja tema metaboliitide AUC-i vähendada

vähemalt samas ulatuses. Kuna see võib potentsiaalselt nõrgendada efektiivsust tuleb neid koos manustada ettevaatusega. Manustamine koos liht-naistepunaga ei ole siiski soovitatav (vt lõik 4.4).

Fingolimoodi farmakokineetilised toimed teistele ravimitele

On ebatõenäoline, et fingolimood omab mõju ainetele, mida metaboliseerivad põhiliselt CYP450 ensüümid või on peamiste transportvalkude substraadid.

Fingolimoodi koosmanustamine tsüklosporiiniga ei kutsunud esile muutusi tsüklosporiini ega fingolimoodi plasmakontsentratsioonis. Seetõttu ei eeldata, et fingolimood muudaks CYP3A4 substraatideks olevate ravimite farmakokineetikat.

Fingolimoodi samaaegne manustamine koos suukaudsete kontratseptiividega (etinüülöstradiooli ja levonorgestreeliga) ei kutsunud esile muutuseid suukaudsete kontratseptiivide plasmakontsentratsioonis. Koostoimete uuringuid teisi progestageene sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega läbi viidud ei ole, ehkki ei eeldata, et fingolimood mõjutaks nende plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon naistel

Fingolimood on vastunäidustatud rasestuda võivatele naistele, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.3). Seetõttu peab enne ravi alustamist fertiilses eas naistel raseduse puudumist kinnitama rasedustesti negatiivne tulemus ning nõustada tuleb seoses tõsise riskiga lootele. Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi katkestamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, kuna fingolimoodi elimineerimiseks organismist pärast ravi katkestamist kulub ligikaudu 2 kuud (vt lõik 4.4).

Koolitusmaterjalid sisaldavad muuhulgas spetsiifilisi meetmeid. Neid meetmeid peab rakendama enne naistele fingolimoodi määramist ja ravi ajal.

Kui ravi fingolimoodiga lõpetatakse raseduse planeerimiseks, tuleb arvestada haiguse võimaliku ägenemisega (vt lõik 4.4).

Rasedus

Turuletulekujärgsed andmed inimestel viitavad, et fingolimood on seotud kaasasündinud väärarengute riski 2-kordse suurenemisega, kui seda manustati raseduse ajal, võrreldes üldpopulatsioonis täheldatud määraga (2...3%; EUROCAT).

Järgnevatest rasketest väärarengutest teatati kõige sagedamini:

- kaasasündinud südamehaigus, nagu kodade ja vatsakeste vaheseina defektid, Fallot' tetraad;
- neerude väärarengud;
- lihaste ja luustiku väärarengud.

Puuduvad andmed fingolimoodi mõju kohta sünnitustegevusele ja sünnitusele.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust, sealhulgas loodete kaotust ja organdefekte, eriti püsivat *truncus arteriosus*'t ja vatsakeste vaheseina defekte (vt lõik 5.3). Lisaks osaleb fingolimoodi poolt mõjutatav retseptor (sfignosiin-1-fosfaadi retseptor) teadaolevalt veresoonte formeerumises embrüogeneesi ajal.

Sellest tulenevalt on fingolimoodi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi tuleb peatada 2 kuud enne kavandatavat rasedust (vt lõik 4.4). Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi fingolimoodiga katkestada. Kahjulike toimete ohu tõttu lootele tuleb pakkuda raviga seotud meditsiinalast nõu ja teostada ultraheliuuringud.

Imetamine

Fingolimood eritub ravitud katseloomade piima laktatsiooni ajal (vt lõik 5.3). Tõsiste kõrvaltoimete tekkeohu tõttu imikutele ei tohi Fingolimod Mylanit saavad naised imetada.

Fertiilsus

Prekliiniliste uuringute andmed ei viita sellele, et fingolimood oleks seotud fertiilsuse vähenemise suurenenud riskiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fingolimood ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Siiski võib aeg-ajalt ravi alustamisel esineda pearinglust või uimasust. Alustades ravi Fingolimod Mylaniga, on soovitatav patsiente 6-tunnise perioodi vältel jälgida (vt lõik 4.4, „Bradüarütmia“).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

0,5 mg annuse puhul olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 10\%$) peavalu (24,5%), maksaensüümide aktiivsuse tõus (15,2%), kõhulahtisus (12,6%), köha (12,3%), gripp (11,4%), sinusiit (10,9%) ja seljavalu (10,0%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt spontaansete teatiste või kirjanduse juhtude kaudu teatatud kõrvaltoimed on toodud allpool. Esinemissagedus on kindlaks määratud järgmise kokkuleppe põhjal: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Gripp
	Sinusiit
Sage	Herpesviirusnakkused
	Bronhiit
	<i>Tinea versicolor</i>
Aeg-ajalt	Pneumoonia
Teadmata	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)**
	Krüptokokk-infektsioonid**
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Sage	Basaalrakuline kartsinoom
Aeg-ajalt	Pahaloomuline melanoom****
Harv	Lümfoom***
	Lamerakk-kartsinoom****
Väga harv	Kaposi sarkoom****
Teadmata	Merkelirakk-kartsinoom***
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Lümfopeenia
	Leukopeenia
Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia
Teadmata	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia***
	Perifeerne turse***

Immuunsüsteemi häired	
Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas lööve, urtikaaria ja angioödeem ravi alustamisel***
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Depressioon
Aeg-ajalt	Meeleolu langus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Sage	Pearinglus
	Migreen
Aeg-ajalt	Krambihood
Harv	Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom*
Teadmata	Raske haiguse ägenemine pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga***
Silma kahjustused	
Sage	Ähmane nägemine
Aeg-ajalt	Maakula turse
Südame häired	
Sage	Bradükardia
	Atrioventrikulaarne blokaad
Väga harv	T-saki inversioon***
Vaskulaarsed häired	
Sage	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Köha
Sage	Düspnoe
Seedetrakti häired	
Väga sage	Kõhulahtisus
Aeg-ajalt	Iiveldus***
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Äge maksapuudulikkus***
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Ekseem
	Alopeetsia
	Sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Seljavalu
Sage	Lihasevalu
	Liigesevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Asteenia
Uuringud	
Väga sage	Maksaensüümide aktiivsuse tõus (alaniinaminotransferaasi, gammaglutamüültransferaasi ja aspartaataminotransferaasi taseme tõus)
Sage	Kehakaalu langus***
	Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine
Aeg-ajalt	Neutrofiilide hulga vähenemine
* Sageduskategooria põhineb kõikidest uuringutest hinnanguliselt ligikaudu 10 000-lt fingolimoodi saanud patsiendilt saadud andmetel. ** PML-ist ja krüptokokk-infektsioonidest (sealhulgas krüptokokk-meningiidi juhtudest) on teatatud turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4). *** Kõrvaltoimed spontaansest teatistest ja kirjandusest **** Sageduse kategooria ja riskianalüüs põhinevad kõikidest uuringutest hinnangulisel ekspositsioonil üle 24 000 patsiendilt, kes said 0,5 mg fingolimoodi.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

SM-i kliinilistes uuringutes oli infektsioonide üldine esinemissagedus (65,1%) 0,5 mg annuse korral sarnane platseebo puhul täheldatuga. Siiski esinesid alumiste hingamisteede infektsioonid, eelkõige bronhiit ja vähemal määral herpesinfektsioon ja pneumoonia sagedamini fingolimoodiga ravitud patsientidel.

Isegi 0,5 mg annuse puhul on teatatud dissemineerunud herpesinfektsiooni juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhud.

Turuletulekujärgselt on teatatud oportunistlikest infektsioonidest, nagu viirus- (nt *varicella zoster* viirus [VZV], progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat põhjustav JCV, *herpes simplex* viirus [HSV]), seeninfektsioonid (nt krüptokokk, sealhulgas krüptokokk-meningiit) või bakteriaalsed infektsioonid (nt atüüpiline mükobakter), millest mõni on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

HPV infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist on teatatud turuletulekujärgselt fingolimoodiga ravimise ajal. Fingolimoodi immuunsust pärssivate omaduste tõttu peab enne ravi alustamist kaaluma HPV-vastast vaksineerimist, võttes arvesse vaksineerimissoovitusi. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist soovitatakse vastavalt ravijuhendile.

Maakula turse

SM-i kliinilistes uuringutes esines maakula turse 0,5% patsientidest, keda raviti soovitatava 0,5 mg annusega, ja 1,1% patsientidest, keda raviti suurema 1,25 mg annusega. Enamik juhtudest esines maakula turse esimese 3...4 ravikuu jooksul. Mõnel patsiendil esines nägemise hägustumine või nägemisteravuse langus, kuid teised olid asümptomaatilised ja diagnoositi rutiinse oftalmoloogilise läbivaatuse käigus. Maakula turse üldiselt paranes või taandus iseenesest pärast ravi katkestamist fingolimoodiga. Ägenemise riski pärast ravi taasalustamist ei ole hinnatud.

Maakula turset esines enam SM-iga patsientidel, kellel oli anamneesis uveiti (17% uveidi anamneesiga vs. 0,6% uveidi anamneesita). Fingolimoodi ei ole uuritud SM-iga patsientidel, kellel esineb suhkurtõbi – haigus, mida seostatakse maakula turse riski suurenemisega (vt lõik 4.4). Neerusiirdamise kliinilistes uuringutes, millesse kaasati suhkurtõvega patsiendid, põhjustas ravi 2,5 mg ja 5 mg fingolimoodiga maakula turse esinemissageduse 2-kordse suurenemise.

Bradüarütmia

Ravi alustamine põhjustab südame löögisageduse mõõduvat vähenemist ja seda võib seostada ka antrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega. SM-i kliinilistes uuringutes täheldati suurimat südame löögisageduse langust 6 tunni jooksul pärast ravi algust, keskmine südame löögisagedus vähenes 12...13 löögi võrra minutis 0,5 mg fingolimoodi puhul. Südame löögisagedust alla 40 korra minutis täiskasvanutel ja alla 50 korra minutis lastel täheldati harva fingolimoodi 0,5 mg annuse korral. Keskmine südame löögisagedus taastus esialgsele tasemele pideva ühe kuuse ravi jooksul. Bradükardia oli üldiselt asümptomaatiline, kuid mõnel patsiendil esinesid kerged kuni mõõdukad sümptomid, sealhulgas hüpotensioon, pearinglus, väsimus ja/või südamepekslemine, mis taandusid 24 tunni jooksul pärast ravi alustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

SM-i kliinilistes uuringutes leiti pärast ravi alustamist esimese astme atrioventrikulaarset blokaadi (pikenenud PR intervall EKG-l) täiskasvanutel ja lastel. Täiskasvanutel läbi viidud kliinilistes uuringutes esines see 4,7% 0,5 mg fingolimoodi saanud patsientidest, 2,8% intramuskulaarset beeta-1a-interferooni saanud patsientidest ja 1,6% platseebot saanud patsientidest. Teise astme atrioventrikulaarset blokaadi leiti vähem kui 0,2% 0,5 mg fingolimoodi saanud täiskasvanud patsientidest. Turuletulekujärgsel perioodil on üksikjuhtumitena teatatud mõõduvast iseeneslikult lahenevast täielikust AV-blokaadist 6-tunnise jälgimisperioodi jooksul pärast fingolimoodi esimese annuse manustamist. Patsiendid paranesid iseenesest. Juhtehäired, mida esines nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt, olid tüüpiliselt mõõduvad, asümptomaatilised ja taandusid esimese 24 tunni jooksul pärast ravi algust. Kuigi enamik patsientidest ei vajanud meditsiinilist

sekkumist, sai üks patsient, keda raviti 0,5 mg fingolimoodiga, isoprenaliini asümptomaatilise teise astme Mobitz I atrioventrikulaarse blokaadi tõttu.

Turuletulekujärgsel perioodil on esinenud isoleeritud hilise avaldumisega juhtumeid, sealhulgas mõõduvat asüstooliat ja selgitamata põhjusega surmasid 24 tunni jooksul pärast esimest annust. Nendel juhtumitel on segavaks teguriks kaasuvad ravimid ja/või eelnevalt esinev haigus. Nende juhtumite ja fingolimoodi seos ei ole selge.

Vererõhk

SM-i kliinilistes uuringutes seostati 0,5 mg fingolimoodi keskmiselt ligikaudu 3 mmHg süstoolse vererõhu ja ligikaudu 1 mmHg diastoolse vererõhu tõusuga, mis avaldus ligikaudu üks kuu pärast ravi alustamist. See tõus püsis ravi jätkumisel. Hüpertensioonist teatati 6,5% patsientidest, kes said 0,5 mg fingolimoodi, ja 3,3% patsientidest, kes said platseebot. Turuletulekujärgsel perioodil on esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist esinenud hüpertensiooni juhtumeid, mis võivad vajada antihüpertensiivset ravi või fingolimoodiga ravi katkestamist (vt ka lõik 4.4 „Toime vererõhule“).

Maksafunktsioon

Fingolimoodiga ravi saavatel SM-ga täiskasvanutel ja lastel on teatatud maksaensüümide aktiivsuse tõusust. Kliinilistes uuringutes esines 8,0% ja 1,8% 0,5 mg fingolimoodiga ravitud täiskasvanud patsientidest asümptomaatiline maksa transaminaaside seerumisisalduse suurenemine vastavalt $\geq 3 \times \text{ULN}$ (normi ülemine piir) ja $\geq 5 \times \text{ULN}$. Maksa transaminaaside tõusu on mõnedel patsientidel esinenud ravi taasalustamisel, mis toetab seost ravimiga. Kliinilistes uuringutes esines transaminaaside tõusu igas ravi etapis kuigi peamiselt esines see esimese 12 kuu jooksul. ALAT-i tase muutus uuesti normaalseks ligikaudu 2 kuud pärast ravi katkestamist. Väikesel arvul patsientidest ($N = 10$ 1,25 mg korral, $N = 2$ 0,5 mg korral), kellel esines ALAT-i tõus $\geq 5 \times \text{ULN}$ ja kes jätkasid ravi fingolimoodiga, muutus ALAT-i tase uuesti normaalseks ligikaudu 5 kuu jooksul (vt lõik 4.4, „Maksafunktsioon“).

Närvisüsteemi häired

Kliinilistes uuringutes esinesid patsientidel, keda raviti suuremate fingolimoodi annustega (1,25 mg või 5,0 mg) harvad närvisüsteemi mõjutavad toimed, sealhulgas isheemilised ja hemorraagilised insuldid ning ebatüüpilised neuroloogilised häired, näiteks ägeda dissemineerunud entsefalomüeliidi (ADEM) laadsed haigusjuhud.

Fingolimoodi kasutamisel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud krampihoogudest, sealhulgas epileptilisest staatusest.

Vaskulaarsed häired

Patsientidel, kes said ravi fingolimoodi suurema annusega (1,25 mg), esines harva perifeersete arterite oklusiivset haigust.

Respiratoorne süsteem

Forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu (FEV_1) ja süsinikmonooksiidi difusioonivõime (DLCO) väärtuste väikest annusest sõltuvat vähenemist täheldati fingolimoodiga ravimisel alates esimesest kuust ja seejärel need stabiliseerusid. 24. kuul oli vähenemine võrreldes algsete väärtustega prognoositava FEV_1 osas 2,7% 0,5 mg fingolimoodi ja 1,2% platseebo puhul ning see erinevus kadus ravi lõpetamisel. DLO vähenemine 24. kuul oli 3,3% 0,5 mg fingolimoodi ja 2,7% platseebo puhul (vt ka lõik 4.4, „Respiratoorsed toimed“).

Lümfoomid

Esinenud on erinevat tüüpi lümfoome nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt, sealhulgas üks surmaga lõppenud Epstein-Barri viiruse (EBV) suhtes positiivne B-rakuline lümfoom. Kliinilistes uuringutes on ilmnenu kõrge mitte-Hodgkini lümfoomi (B-rakuline ja T-rakuline) esinemissagedus, kui on oodatav üldpopulatsioonis. Turuletulekujärgselt teatati mõnest T-rakulise lümfoomi juhust, sealhulgas naha T-rakulise lümfoomi juhtudest (*mycosis fungoides*) (vt ka lõik 4.4 „Kasvajad“).

Hemofagotsütootiline sündroom (haemophagocytic syndrome, HPS)

Seoses infektsioonidega on fingolimoodiga ravi saavatel patsientidel väga harva teatatud surmaga lõppenud HPS-i juhtudest. HPS on haruldane seisund, mida on kirjeldatud seoses infektsioonide, immunosupressiooni ja erinevate autoimmuunhaigustega.

Lapsed

Kontrollrühmaga laste uuringus D2311 (vt lõik 5.1), kus manustati 0,25 mg või 0,5 mg fingolimoodi ööpäevas, sarnanes laste (vanuses 10...18 aastat) ohutusprofiil üldiselt täiskasvanud patsientidega. Siiski esines uuringus rohkem neuroloogilisi ja psühhiaatrilisi häireid. Selles alarühmas on vaja olla ettevaatlik, kuna andmeid kliinilistest uuringutest on väga piiratud hulgal.

Laste uuringus teatati krampihoogudest 5,6% fingolimoodiga ja 0,9% beeta-1a-interferooniga ravitud patsiendil.

On teada, et depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas. Depressioonist ja ärevusest on teatatud ka lastel, kes said fingolimoodi.

Lastel, kes said fingolimoodi, on märgatud kergeid isoleeritud bilirubiini taseme tõusu juhtusid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terved vabatahtlikud talusid hästi üksikannuseid, mis kuni 80 korda ületasid soovitatavat annust (0,5 mg). Annusega 40 mg, teatasid kuuest isikust viis kergest raskus- või ebamugavustundest rindkeres, mis vastas kliiniliselt väikeste hingamisteede reaktiivsusele.

Ravi alustamisel võib fingolimood põhjustada bradükardiat. Südame löögisageduse vähenemine algab tavaliselt ühe tunni jooksul alates esimese annuse manustamisest ja on kõige järsem 6 tunni jooksul. Fingolimoodi negatiivne kronotroopne efekt püsib rohkem kui 6 tundi ja väheneb progresseeruvalt ravile järgnevate päevade jooksul (vt lähemalt lõik 4.4). On teatatud ka vähenenud atrioventrikulaarsest juhtivusest koos lühiajaliste iseeneslikult lahenevate täielike AV blokaadi isoleeritud juhtumitega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kui üleannustamine toimub Fingolimod Mylani esmakordsel manustamisel, on oluline vähemalt esimese 6 tunni jooksul patsienti jälgida pideva (reaalajas) EKG-ga ja mõõta igal tunnil südame löögisagedust ning vererõhku (vt lõik 4.4).

Lisaks tuleb jälgimist pikendada vähemalt ööpäevani ja kuni lahenduseni juhul, kui pärast 6 tundi on südame löögisagedus < 45 lööki minutis täiskasvanutel, < 55 lööki minutis lastel vanuses 12 aastat ja vanemad või < 60 lööki minutis lastel vanuses 10 aastat kuni alla 12 aasta või kui 6 tundi pärast esimest annust näitab EKG teise või kõrgema astme AV blokaadi või QTc intervalli ≥ 500 ms. Kolmanda astme AV blokaadi esinemisel mis tahes ajahetkel tuleb samuti jälgimist pikendada ööpäevani.

Dialüüs ega plasmavahetus ei eemalda fingolimoodi organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA27

Toimemehhanism

Fingolimood on sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaator. See metaboliseeritakse sfingosiini kinaasi poolt aktiivseks metaboliidiks fingolimoodfosfaadiks. Fingolimoodfosfaat seondub väikeses nanomolaarses kontsentratsioonis sfingosiin-1-fosfaadi (S1P) retseptoriga 1, mis paikneb lümfotsüütidel, läbib kergesti hematoentsefaalbarjääri ja seondub S1P retseptoriga 1, mis paikneb närvirakkudel kesknärvisüsteemis (KNS). Toimides lümfotsüütidel paiknevate S1P retseptorite funktsionaalse antagonistina, blokeerib fingolimoodfosfaat lümfotsüütide võime lümfisõlmedest välja liikuda, mis põhjustab lümfotsüütide ümberjaotumise, mitte ammendumise. Loomkatsed on näidanud, et ümberjaotumine vähendab patogeensete lümfotsüütide, kaasa arvatud põletikueelsete Th17-rakkude, infiltratsiooni kesknärvisüsteemi, kus need osaleksid närvipõletikus ja närvikoe kahjustamises. Loomkatsed ja *in vitro* eksperimendid näitavad, et fingolimood võib avaldada toimet närvirakkudel olevate S1P retseptorite kaudu.

Farmakodünaamilised toimed

4...6 tunni jooksul pärast esimest fingolimoodi 0,5 mg annust väheneb lümfotsüütide arv perifeerses veres ligikaudu 75%-ni esialgsest. Pideval igapäevasel manustamisel jätkab lümfotsüütide arv vähenemist kahe nädalase perioodi jooksul ja jõuab minimaalse arvuni ligikaudu 500 rakku/mikroliitris ehk ligikaudu 30%-ni esialgsest. Kaheksateist protsenti patsientidest saavutas minimaalse lümfotsüütide arvu alla 200 raku/mikroliitris vähemalt ühel korral. Lümfotsüütide arv püsib väiksena igapäevase annustamise korral. Enamik T- ja B-lümfotsüüte liigub regulaarselt läbi lümfoidorganite ja neid rakke fingolimood peamiselt mõjutabki. Ligikaudu 15...20% T-lümfotsüütidest on efektor-mälu fenotüüp, need rakud on olulised perifeerse immuunjärelevalve jaoks. Kuna see lümfotsüütide alatüüp ei liigu tavaliselt lümfoidorganitesse, siis fingolimood neid ei mõjuta. Perifeersete lümfotsüütide arv suureneb päevade jooksul pärast ravi lõpetamist ja tüüpiliselt saavutatakse normaalne arv ühe või kahe kuu jooksul. Fingolimoodi jätkuva manustamise tulemusena väheneb neutrofiilide arv kuni ligikaudu 80%-ni esialgsest. Fingolimood ei mõjuta monotsüüte.

Fingolimood põhjustab ravi alustamisel südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Südame löögisageduse maksimaalset vähenemist täheldatakse 6 tunni jooksul pärast annustamist, 70% negatiivsest kronotroopsest toimest saavutatakse esimesel ööpäeval. Korduval manustamisel taastub südame löögisagedus esialgseks ühe kuu jooksul. Fingolimoodi põhjustatud südame löögisageduse aeglustumist saab annulleerida atropiini või isoprenaliini parenteraalse manustamisega. Inhaleeritaval salmeteroolil on samuti näidatud möödukat positiivset kronotroopset toimet. Ravi alustamisel fingolimoodiga sagenevad kodade enneaegsed kontraktsioonid, kuid kodade virvenduse/laperduse või ventrikulaarsete arütmiate või ektoopia esinemissagedus ei suurene. Ravi fingolimoodiga ei ole seotud südame väljutusmahu vähenemisega. Ravi ei mõjuta südame autonoomseid vastuseid, sealhulgas südame löögisageduse ööpäevast varieeruvust ega vastust koormusele.

S1P4 ei ole põhiline retseptor, mis vastutab lümfotsüütide vähenemise eest, kuid võib seda osaliselt mõjutada. Bradükardia ja vasokonstriktiooni toimemehhanismi uuriti ka *in vitro* merisigadel ja küüliku isoleeritud aordil ja koronaararteril. Jõuti järeldusele, et bradükardiat võib vahendada peamiselt kaaliumi sissevoolukanali või G-valgu poolt aktiveeritud K⁺ sissevoolukanali aktivatsiooni kaudu ja et vasokonstriktioon võib olla vahendatud Rho-kinaasi ja kaltsium-sõltuva mehhanismi poolt.

Ravi fingolimoodi 0,5 mg ja 1,25 mg üksik- või korduvate annustega kahe nädala jooksul ei ole seotud hingamisteede resistentsuse määratava suurenemisega, mõõdetuna FEV₁ ja forsseeritud ekspiratoorse

voolukiiruse (FEF) 25...75 abil. Siiski on fingolimoodi üksikannused ≥ 5 mg (10-kordne soovitatav annus) seotud annusest sõltuva hingamisteede resistentsuse suurenemisega. Ravi 0,5 mg, 1,25 mg või 5 mg korduvannustega ei ole seotud halvenenud oksügenisatsiooniga või hapniku desaturatsiooniga koormusel või suurenenud hingamisteede vastusega metakoliinile. Fingolimoodiga ravitavatel isikutel on normaalne bronhodilateeriv vastus inhaleeritavatele beeta-agonistidele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Fingolimoodi efektiivsust on näidatud kahes uuringus, mis hindasid 0,5 mg ja 1,25 mg üks kord ööpäevas manustatavaid annuseid ägenemiste ja remissiooniga SM-iga täiskasvanud patsientidel. Mõlemad uuringud hõlmasid täiskasvanud patsiente, kellel oli eelneva 2 aasta jooksul esinenud ≥ 2 ägenemist või eelneva aasta jooksul ≥ 1 ägenemine. Laiendatud puudestaatus skaala (*Expanded Disability Status Score*, EDSS) oli 0...5,5. Samale täiskasvanute populatsioonile suunatud kolmas uuring jõudis lõpule pärast fingolimoodi registreerimist.

Uuring D2301 (FREEDOMS) oli 2-aastane randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring 1272-l patsiendil (n=425 annusega 0,5 mg, 429 annusega 1,25 mg, 418 platseeboga). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 37 aastat, haiguse kestus 6,7 aastat ja EDSS skoor 2,0. Tulemusnäitajad on toodud tabelis 1. Kummagi tulemusnäitaja osas ei olnud 0,5 mg ja 1,25 mg annuse vahel olulisi erinevusi.

Tabel 1 Uuring D2301 (FREEDOMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Platseebo
Kliinilised tulemusnäitajad		
Ägenemiste määr aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,18**	0,4
24 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	70%**	46%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	17%	24%
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmise) arv 24. kuul	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Gd-kontrasteerivate kollete mediaan- (keskmise) arv 24 kuu jooksul	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Aju mahu muutuse mediaan (keskmise) % 24 kuu jooksul	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on kinnitatud 3 kuud hiljem ** p<0,001, *p<0,05, võrreldes platseeboga Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.		

Patsiendid, kes lõpetasid 24-kuulise põhiuuringu (FREEDOMS), võisid jätkata pimendatud annusega jätku-uuringus (D2301E1) ja saada fingolimoodi. Kokku jätkas 920 patsienti (n=331 jätkas annusega 0,5 mg, 289 jätkas annusega 1,25 mg, 155 vahetati platseebo 0,5 mg annuse vastu ja 145 vahetati platseebo 1,25 mg annuse vastu). Pärast 12 kuud (36. kuu) jätkas uuringus 856 patsienti (93%). Patsientidel, kes said põhiuuringus fingolimoodi annuses 0,5 mg ja jätkasid annusega 0,5 mg, oli 24 ja 36 kuu vahel ägenemiste määr aastas (ARR) 0,17 (põhiuuringus 0,21). Patsientidel, kellel vahetati platseebo fingolimoodi 0,5 mg vastu, oli ARR 0,22 (põhiuuringus 0,42).

Võrreldavaid tulemusi kirjeldati ägenemiste ja remissioonidega SM-iga (D2309; FREEDOMS 2) sarnases 2-aastases randomiseeritud, topeltpimes, platseebokontrolliga III faasi fingolimoodi uuringus 1083 patsiendil (n=358 said annust 0,5 mg, 370 said annust 1,25 mg, 355 said platseebot). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 41 aastat, haiguse kestus 8,9 aastat, EDSS skoor 2,5.

Tabel 2 Uuring D2309 (FREEDOMS 2): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Platseebo
Kliinilised tulemusnäitajad		
Ägenemiste määr aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,21**	0,4
24 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	71,5%**	52,7%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	25%	29%
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,83 (0,61, 1,12)	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmise) arv 24. kuul	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Gd-kontrasteeruvate kollete mediaan- (keskmise) arv 24 kuu jooksul	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Aju mahu muutuse mediaan (keskmise) % 24 kuu jooksul	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on kinnitatud 3 kuud hiljem ** p<0,001 võrreldes platseeboga Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil kasutati hinnatavat andmekogumit.		

Uuring D2302 (TRANSFORMS) oli 1-aastane randomiseeritud topeltpime topeltimitatsiooniga aktiivse (interferoon beeta-1a) kontrolliga III faasi uuring 1280-l patsiendil (n=429 annusega 0,5 mg, 420 annusega 1,25 mg, 431 beeta-1a-interferooniga annuses 30 µg lihasesisese süstena üks kord nädalas). Tunnuste mediaanväärtused alghetkel olid: vanus 36 aastat, haiguse kestus 5,9 aastat ja EDSS skoor 2,0. Uuringu tulemused on toodud tabelis 3. Suuri erinevusi 0,5 mg ja 1,25 mg annuste vahel mõlema tulemusnäitaja osas ei olnud.

Tabel 3 Uuring D2302 (TRANSFORMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,5 mg	Beeta-1a- interferoon, 30 µg
Kliinilised tulemusnäitajad		
Ägenemiste määr aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,16**	0,33
12 kuu jooksul ilma ägenemisteta patsientide osakaal	83%**	71%
3 kuu järel kinnitatud puude progresseerumisega osakaal†	6%	8%
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	0,71 (0,42, 1,21)	
MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenevate T2-kollete mediaan- (keskmise) arv 12. kuul	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Gd-kontrasteeruvate kollete mediaan- (keskmise) arv 12 kuu jooksul	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Aju mahu muutuse mediaan (keskmise) % 12 kuu jooksul	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Puude progresseerumine määratletuna 1-punktilise EDSS suurenemisena, mida on kinnitatud 3 kuud hiljem * p < 0,01, **p < 0,001, võrreldes beeta-1a-interferooniga. Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsuse alusel. MRT analüüsil		

Patsiendid, kes lõpetasid 12-kuulise põhiuuringu (TRANSFORMS), võisid jätkata pimendatud annusega jätku-uuringus (D2302E1) ja saada fingolimoodi. Kokku jätkas 1030 patsienti, kuigi neist 3 patsienti ei saanud ravi (n=356 jätkas annusega 0,5 mg, 330 jätkas annusega 1,25 mg, 167 vahetas beeta-1a-interferooni 0,5 mg annuse vastu ja 174 vahetas beeta-1a-interferooni 1,25 mg annuse vastu). Pärast 12 kuud (24. kuu) jätkas uuringus 882 patsienti (86%). Patsientidel, kes said põhiuuringus fingolimoodi annuses 0,5 mg ja jätkasid annusega 0,5 mg, oli 12 ja 24 kuu vahel ARR 0,20 (põhiuuringus 0,19). Patsientidel, kellel vahetati beeta-1a-interferooni fingolimoodi 0,5 mg vastu, oli ARR 0,33 (põhiuuringus 0,48).

Uuringute D2301 ja D2302 ühendatud tulemused näitasid püsivat ja statistiliselt olulist annualiseeritud ägenemiste määra vähenemist võrreldes võrdlusravimiga alarühmades, mis olid määratletud soo, vanuse, varasema SM-i ravi, haiguse aktiivsuse või puude esialgse raskusastme alusel.

Kliiniliste uuringute andmete täiendavad analüüsid on näidanud sarnast ravitoimet ägenemiste ja remissioonide kulgeva SM-i suure aktiivsusega patsientide alamrühmades.

Lapsed

Fingolimoodi 0,25 mg või 0,5 mg (annus valiti vastavalt kehakaalule ja ekspositsioonile) üks kord ööpäevas annuste efektiivsus ja ohutus on tõestatud lastel vanuses 10 kuni <18 aastat ägenemiste ja remissioonidega SM-i ravis.

Uuring D2311 (PARADIGMS) oli topeltpime topeltimitatsiooniga aktiivse kontrolliga uuring paindliku kestusega kuni 24 kuud, 215 patsiendiga vanuses 10 kuni < 18 aastat (n=107 fingolimoodi rühmas, 108 beeta-1a-interferooni rühmas, kus saadi 30 µg lihasesisese süstena üks kord nädalas).

Esialgsete tunnuste mediaanväärtused olid: vanus 16 aastat, haiguse mediaankestus 1,5 aastat ja EDSS väärtus 1,5. Enamus patsientidest oli Tanneri staadiumis 2 või kõrgem (94,4%) ja kehakaaluga > 40 kg (95,3%). Kokkuvõttes, 180 (84%) patsienti jõudis uuringuravimi põhifaasiga lõpule (n=99 [92,5%] fingolimoodi rühmas, 81 [75%] beeta-1a-interferooni rühmas). Lõpptulemused on näha tabelis 4.

Tabel 4 Uuring D2311 (PARADIGMS): põhitulemused

	Fingolimood 0,25 mg või 0,5 mg	Beeta-1a-interferoon 30 µg
Kliinilised tulemusnäitajad	N=107	N=107 [#]
Ägenemiste määr aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,122**	0,675
24 kuu jooksul ägenemisteta patsientide osakaal	85,7**	38,8
MRT tulemusnäitajad		
Aastane uute või suurenevate T2-kollete määr	n=106	n=102
Kohandatud keskmine	4,393**	9,269
Gd-kontrasteerivate T1-kollete arv skaneeringul kuni 24 kuuni	n=105	n=95
Kohandatud keskmine	0,436**	1,282
Ajuatroofia aastane määr algväärtusest kuni 24 kuuni	n=96	n=89
Vähimruutude keskmine	-0,48*	-0,80
[#] Üks patsient, kes oli randomiseeritud saama beeta-1a-interferooni lihasesisese süstena, ei olnud võimeline neelama topeltimitatsiooniga ravimit ja lahkus uuringust. Patsient jäeti täisanalüüsist ja ohutusandmestikust välja. [*] p < 0,05, ^{**} p < 0,001, võrreldes beeta-1a-interferooniga. Kogu kliiniliste tulemusnäitajate analüüs põhines täisanalüüsi andmetel.		

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised andmed saadi tervetelt täiskasvanud vabatahtlikelt, siiratud neeruga täiskasvanud patsientidelt ja SM-iga täiskasvanud patsientidelt.

Efektiivsust tagav farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit on fingolimoodfosfaat.

Imendumine

Fingolimoodi imendumine on aeglane ($t_{\max}$ 12...16 tundi) ja ulatuslik ($\geq 85\%$). Näiv absoluutne suukaudne biosaadavus on 93% (95% usaldusintervall 79...111%). Tasakaalukontsentratsioon veres saavutatakse 1...2 kuu jooksul manustamisel üks kord ööpäevas ja tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 10 korda suurem kui esialgse annusega saavutatav.

Toidu tarbimine ei mõjuta fingolimoodi $C_{\max}$ -i ega plasmakontsentratsiooni (AUC). Fingolimoodfosfaadi $C_{\max}$ vähenes vähesel määral – 34% võrra, samas kui AUC ei muutunud. Seetõttu võib Fingolimod Mylanit võtta toidukordadest sõltumatult (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Fingolimood jaotub ulatuslikult eritrotsüütides, fraktsioon vererakkudes on 86%. Fingolimoodfosfaati jõuab vererakku vähem, $< 17\%$. Fingolimood ja fingolimoodfosfaat seonduvad ulatuslikult valkudega ($> 99\%$).

Fingolimood jaotub ulatuslikult organismi kudedesse ja selle jaotusruumala on ligikaudu 1200 ± 260 liitrit. Uuring nelja terve isikuga, kes said intravenoosselt ühekordse annuse fingolimoodi radiojodeeritud analoogi, näitas, et see tungib aju. Uuringus, kus *sclerosis multiplex*’iga 13 meessoost patsienti said 0,5 mg fingolimoodi ööpäevas, oli fingolimoodi (ja fingolimoodfosfaadi) keskmine kogus seemnevedelikus tasakaalukontsentratsiooni tingimustes suukaudsetes annustest (0,5 mg) ligikaudu 10 000 korda madalam.

Biotransformatsioon

Inimesel muundatakse fingolimood pöörduva stereoselektiivse fosforüülimise teel farmakoloogiliselt aktiivseks (S)-enantiomeeriks, fingolimoodfosfaadiks. Fingolimood eemaldatakse oksüdatiivse biotransformatsiooni teel peamiselt katalüüsides CYP4F2 ja võimalik et teiste isoensüümide kaudu ning järgneva rasvhapete taolise degradeerimise teel mitteaktiivseteks metaboliitideks. Täheldatud on farmakoloogiliselt mitteaktiivsete mittepolaarsete fingolimoodi tseramiidanalogoide teket. Peamine fingolimoodi metabolismis osalev ensüüm on tuvastatud osaliselt – see võib olla kas CYP4F2 või CYP3A4.

[^{14}C] fingolimoodi ühekordse suukaudse manustamise järel on peamised fingolimoodiga seotud komponendid veres nende osa alusel AUC-s 34 ööpäeva pärast radioaktiivselt märgistatud ravimi annustamist fingolimood ise (23%), fingolimoodfosfaat (10%) ja mitteaktiivsed metaboliidid [M3 karboksüülhappe metaboliit (8%), M29 tseramiidmetaboliit (9%) ja M30 tseramiidmetaboliit (7%)].

Eritumine

Fingolimoodi verekliirens on $6,3 \pm 2,3$ l/h ja keskmine näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 6...9 ööpäeva. Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi sisaldus veres väheneb terminaaalses faasis paralleelselt, mis viib mõlema sarnaste poolväärtusaegadeni.

Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 81% annusest aeglaselt uriiniga inaktiivsete metaboliitidenä. Fingolimood ja fingolimoodfosfaat ei eritu muutumatul kujul uriiniga, kuid on peamised komponendid väljaheites, kus nende kogus mõlemal on alla 2,5% annusest. 34 ööpäeva pärast eritub manustatud annusest 89%.

Lineaarsus

Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi kontsentratsioonid suurenevad näival annusega proportsionaalselt pärast korduvaid üks kord ööpäevas manustatud 0,5 mg või 1,25 mg annuseid.

Omadused patsientide erirühmades

Sugu, etniline päritolu ja neerukahjustus

Fingolimoodi ja fingolimoodfosfaadi farmakokineetika ei erine meestel ja naistel, erineva etnilise päritoluga patsientidel või kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel.

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega uuritavatel (Child-Pugh' klass A, B ja C) ei täheldatud fingolimoodi $C_{\max}$ muutust, samas kui fingolimoodi AUC suurenes vastavalt 12%, 44% ja 103% võrra. Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) vähenes fingolimoodfosfaadi $C_{\max}$ 22% võrra ning AUC ei muutunud oluliselt. Fingolimoodfosfaadi farmakokineetikat kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei hinnatud. Fingolimoodi näiline eliminatsiooni poolväärtusaeg kerge maksakahjustusega patsientidel ei muutunud, kuid pikeneb mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 50% võrra.

Fingolimoodi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 4.3). Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb seda alustada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Eakad patsiendid

Kliiniline kogemus ja farmakokineetiline informatsioon üle 65-aastastel patsientidel on piiratud. Fingolimod Mylanit tuleb 65-aastastel ja vanematel patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lastel (vanuses 10 aastat ja vanemad) suurenevad fingolimoodfosfaadi kontsentratsioonid selgelt annusega võrdeliselt vahemikus 0,25 mg ja 0,5 mg.

Fingolimoodfosfaadi tasakaalukontsentratsioon on lastel (vanuses 10 aastat ja vanemad), kes said ööpäevas 0,25 mg või 0,5 mg fingolimoodi, ligikaudu 25% madalam kui kontsentratsioon täiskasvanutel patsientidel, kes said 0,5 mg fingolimoodi.

Alla 10 aasta vanuste laste kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fingolimoodi prekliinilist ohutust uuriti hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel. Peamised sihtorganid olid lümfoidüsteem (lümfopenia ja lümfoidatroofia), kopsud (suurenenud kaal, silelihaste hüpertroofia bronhoalveolaarsel piiril) ja süda (negatiivne kronotroopne toime, vererõhu tõus, perivaskulaarsed muutused ja müokardi degeneratsioon) mitmetel liikidel ning veresooned (vaskulopaatia) ainult rottidel, annusega 0,15 mg/kg ja rohkem 2-aastase uuringu vältel, näidates ligikaudu 4-kordset marginaali, tuginedes plasmakontsentratsioonile inimesel (AUC) 0,5 mg ööpäevas annuse juures.

Mingeid tõendeid kartsinogeensuse kohta ei avastatud 2-aastases bioanalüüsis rottidel fingolimoodi suukaudsete annustega kuni maksimaalse talutava annuseni 2,5 mg/kg, mis vastab ligikaudu 50-kordsele inimese plasmakontsentratsioonile (AUC) 0,5 mg annuse korral. Siiski täheldati 2-aastases uuringus hiirtel pahaloomulise lümfoomi suurenenud esinemissagedust annustega 0,25 mg/kg ja enam, mis vastab 6-kordsele inimese plasmakontsentratsioonile (AUC) 0,5 mg igapäevase annuse korral.

Fingolimood ei olnud loomkatsetes ei mutageenne ega klastogeenne.

Puudus toime spermatooside arvule/liikuvusele või isaste ja emaste rottide fertiilsusele kuni suurimate testitud annusteni (10 mg/kg), mis vastab ligikaudu 150-kordsele inimese plasmakontsentratsioonile (AUC) 0,5 mg igapäevase annuse korral.

Fingolimood oli teratogeenne rottidel annuses 0,1 mg/kg ja rohkem. Selle annuse juures oli raviaine ekspositsioon rottidel sarnane patsientidele, kellele manustati raviannus (0,5 mg). Kõige sagedasemate loote vistseraalsete väärarendite hulka kuulusid persisteeriv *truncus arteriosus* ja vatsakeste vaheseina defekt. Küülikutel ei saanud teratogeenset potentsiaali täielikult hinnata, ehkki annuste juures, mis olid 1,5 mg/kg või suuremad, täheldati suuremat embrüo-/looteperioodi suremust, ning 5 mg/kg annusega täheldati loodete eluvõimelisuse vähenemist ja lootea kasvupeetust. Nende annuste juures oli raviaine ekspositsioon küülikutel sarnane patsientidele.

Rottidel oli F1 põlvkonna poegade elulemus vähenenud varases sünnitusjärgses perioodis annuste korral, mis ei põhjutanud emasloomal toksilisust. Siiski ei mõjutanud ravi fingolimoodiga F1 kehakaalu, arengut, käitumist ega fertiilsust. See eritus ravitud loomade piima laktatsiooni ajal kontsentratsioonides, mis on 2...3 korda suuremad ema plasmas leitust. Fingolimood ja selle metaboliidid läbisid tiinetel küülikutel platsentaarbarjääri.

Noorloomade uuringud

Noorte rottidega läbiviidud kahe toksilisuse uuringu tulemustest ilmnisid mõningased toimed neurokäitumuslikule vastusele, hilinevad seksuaalsele küpsusele ja vähenenud immuunvastusele peale korduva stimuleerimise meriteo *Megathura crenulata* hemotsüaniiniga (*keyhole limpet hemocyanin*, KHL). Neid ei peetud kõrvaltoimeteks. Üldiselt olid fingolimoodi raviga seotud toimed noorloomadel võrreldavad sellega, mida nähti täiskasvanud rottidel sarnaste annuste tasemetel juures. Erandiks olid muutused luu mineraaltiheduses ja neurokäitumise halvenemine (viibinud võpatusreaktsioon kuuldud mõjurile), mida täheldati noorloomadel annustega 1,5 mg/kg ja rohkem, ja kopsu silelihaste hüpertrofia puudumine noortel rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Glütsiin
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak (E904)
Propüleenglükool (E1520)
Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE-alumiinium blister

Pakendi suurus:

28, 30, 84 või 98 kõvakapslit.

Mitmikpakendid, mis sisaldavad 84 (3 pakendit, igas 28) kõvakapslit.

Üksikannuse blisterpakendid, milles on 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 või 98 x 1 kõvakapslit.

PVC/PE/PVdC-alumiinium blister

Pakendi suurus:

28, 30, 84 või 98 kõvakapslit

Mitmikpakendid, mis sisaldavad 84 (3 pakendit, igas 28) kõvakapslit

Kalenderpakendid, mis sisaldavad 28 või 84 kõvakapslit

Üksikannuse blisterpakendid, milles on 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 või 98 x 1 kõvakapslit

Valge ümar HDPE pudel valge läbipaistmatu lapsekindla PP korgiga, millel on alumiiniumist isoleerkiht

Pakendi suurus: 90 või 100 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. august 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom
H-2900
Ungari

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Fingolimod Mylani turuletoomist peab müügiloa hoidja kooskõlastama igas EL-i liikmesriigis kohaliku ravimiametiga teabeprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas suhtlusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmi osad.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas EL-i liikmesriigis, kus Fingolimod Mylanit plaanitakse turustada, saavad seda välja kirjutavad arstid järgmised koolitusmaterjalid:

1. ravimi omaduste kokkuvõte;
2. arstide meelepead täiskasvanutele ja lastele, mida kaaluda enne Fingolimod Mylani väljakirjutamist;
3. patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhendit, mida anda patsientidele, nende vanematele (või seaduslikele eestkostjatele) ja hooldajatele;
4. rasedusega seotud patsiendi meelepead, mida anda vajaduse korral patsientidele, nende vanematele (või seaduslikele eestkostjatele) ja hooldajatele.

Arsti meelepea

Arstidele suunatud meelepea peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Jälgimise nõuded ravi alustamisel:

Enne esimest annust

- enne Fingolimod Mylani esimese annuse manustamist tuleb teha alg EKG;
- enne Fingolimod Mylani esimese annuse manustamist tuleb mõõta vererõhku;
- enne ravi alustamist (6 kuu jooksul) tuleb teha maksafunktsiooni test, kaasa arvatud transaminaasid ja bilirubiin;
- diabeedi või uveidi anamneesiga patsientidele tuleb enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga teha oftalmoloogiline läbivaatus;
- enne ravi alustamist tuleb kinnitada negatiivset rasedustesti.

Kuni 6 tundi pärast esimest annust

- vähemalt 6 tunni vältel pärast Fingolimod Mylani esimese annuse manustamist tuleb jälgida patsienti bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes, sealhulgas igatunnise pulsi ja vererõhu mõõtmisega. Soovitatav on pidev (reaalajas) EKG jälgimine;
- 6-tunnise jälgimisperioodi lõpus tuleb teha EKG.

> 6 kuni 8 tundi pärast esimest annust

- Kui 6-tunnise jälgimisperioodi lõpus on südame löögisagedus madalaim pärast esimese annuse manustamist, tuleb jälgimisperioodi pikendada vähemalt 2 tunni võrra ja kuni südame löögisagedus jälle tõuseb.

- Soovitused ravi taasalustamiseks Fingolimod Mylaniga pärast ravi katkestamist: Samasugune esimese annuse manustamisega seotud jälgimine nagu ravi alustamisel on soovitatav juhul, kui ravi katkestatakse:
 - üheks või enamaks ööpäevaks esimese 2 ravinädala jooksul;
 - rohkem kui 7 ööpäevaks 3. ja 4. ravinädala jooksul;
 - rohkem kui 2 nädalaks pärast ühekuulist ravi.
- Soovitatav on pärast esimest annust (või kui esimese annuse manustamisega seotud jälgimine on vajalik ravi taasalustamise tõttu) jälgimine üle öö:
 - Südame löögisageduse pikendatud jälgimine tervishoiuasutuses vähemalt üle öö ja kuni lahenduseni seisundite puhul, mis nõuavad farmakoloogilist sekkumist ravi alustamisega/taasalustamisega seotud jälgimisperioodi jooksul. Pärast Fingolimod Mylani teise annuse manustamist korrata esimese annuse manustamisega seotud jälgimist;
 - Südame löögisageduse pikendatud jälgimine tervishoiuasutuses vähemalt üle öö ja kuni lahenduseni järgmiste seisundite puhul:
 - kolmanda astme AV blokaad ükskõik mis ajahetkel;
 - kui 6. tunnil on:

- a. südame löögisagedus < 45 lööki minutis, 12-aastastel ja vanematel lastel vähem kui 55 lööki minutis või lastel vanuses 10...12 aastat vähem kui 60 lööki minutis;
 - b. esmaselt tekkinud teise või kõrgema astme AV blokaad;
 - c. QTc intervall ≥ 500 ms.
- Fingolimod Mylan on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:
 - teadaolev immuunpuudulikkuse sündroom;
 - oportunistlike infektsioonide suurenenud risk, sealhulgas immunokomprimeeritud patsiendid (sealhulgas need, kes antud hetkel saavad immunosupressiivset ravi, või on immunokomprimeeritud seoses eelneva raviga);
 - riskid aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid (hepatiit, tuberkuloos);
 - teadaolevad aktiivsed kasvaja;
 - raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C);
 - viimase 6 kuu jooksul olnud müokardiinfarkt (MI), ebastabiilne stenokardia, insult/mööduv isheemiline atakk, (statsionaarset ravi vajav) dekompenseeritud südamepuudulikkus või *New York Heart Association* (NYHA) III/IV klassi südamepuudulikkus;
 - raske südamearütmia, mis vajab antiarütmilist ravi Ia või III klassi antiarütmikumidega;
 - teise astme Mobitzi II tüüpi atrioventrikulaarne (AV) blokaad või kolmanda astme AV blokaad või siinussõlme nõrkuse sündroom juhul, kui ei kasutata südamerütmurit;
 - esialgne QTc intervall ≥ 500 ms;
 - rasedad naised ja rasestuda võivad naised, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni;
 - ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainete suhtes.
- Fingolimod Mylanit ei ole soovitatav patsientidele, kellel on:
 - sinuatriaalne südameblokaad;
 - QTc pikenedamine > 470 ms (täiskasvanud naised), QTc > 460 ms (tütarlapsed) või > 450 ms (täiskasvanud mehed ja poisslapsed);
 - anamneesis südameseiskumine;
 - raske uneapnoe;
 - anamneesis sümptomaatiline bradükardia;
 - anamneesis korduv sünnikoop;
 - ravimata hüpertensioon.

Selliste patsientide korral peab Fingolimod Mylani ravi määramiseks oodatav kasu kaaluma üles võimaliku riski ja enne ravimi määramist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et leida sobiv jälgimise skeem. Soovitatav on jälgimine vähemalt üle öö.

- Fingolimod Mylanit ei ole soovitatav patsientidele, kes võtavad samal ajal ravimeid, mis teadaolevalt vähendavad südame löögisagedust. Selliste patsientide korral peab ravi määramiseks oodatav kasu kaaluma üles võimaliku riski ja enne ravimi määramist tuleb konsulteerida kardioloogiga, et arutada võimalust minna üle südame löögisagedust mittealandavale ravile või juhul, kui see ei ole võimalik, määrata sobiv jälgimise skeem. Soovitatav on pikendatud jälgimine vähemalt üle öö.
- Fingolimod Mylan vähendab lümfotsüütide arvu perifeerses veres. Enne ravi alustamist (6 kuu jooksul või pärast eelneva ravi katkestamist) tuleb kõigil patsientidel kontrollida lümfotsüütide arvu perifeerses veres ja jälgida ravi ajal. Ravi tuleb katkestada, kui lümfotsüütide arv on kinnitatult < $0,2 \times 10^9/l$. Fingolimod Mylaniga ravi uuesti alustamisel tuleb kasutada kinnitatud annustamist 0,5 mg üks kord ööpäevas (või 0,25 mg üks kord ööpäevas lastel vanuses 10 aastat ja vanemad kehakaaluga ≤ 40 kg). Teised annustamisrežiimid pole kinnitatud.
- Fingolimod Mylanil on immunosupressiivne toime, mis eelsoodustab patsientide riski infektsioonile, sealhulgas oportunistlikele infektsioonidele, mis võivad lõppeda surmaga, ja suurendab lümfoomide (sealhulgas *mycosis fungoides*) ja teiste, eriti nahakasvajate tekkeriski. Hoolikalt peab jälgima nahakasvajaid ja *mycosis fungoides*'t. Arstid peavad patsiente hoolikalt

jälgima, eriti neid, kellel on kaasnevad seisundid või teadaolevad tegurid nagu eelnev immunosupresseeriv ravi. Juhul, kui seda riski kahtlustatakse, peab arst ravi katkestamist juhtumipõhiselt kaaluma.

- Tõsiste aktiivsete infektsioonide korral tuleb ravi alustamisega oodata infektsiooni paranemiseni. Tõsiste infektsioonide korral tuleb kaaluda ravi katkestamist. Aditiivse toimet tõttu immuunsüsteemile ei tohi samaaegselt manustada antineoplastilisi, immunomoduleerivaid või immunosupresseerivaid ravimeid. Samal põhjusel tuleb pikaajalise samaaegse kortikosteroidravi alustamist hoolikalt kaaluda.
- Soovitav on tähelepanelikult jälgida basaarakulise kartsinoomi ja teiste nahakasvajate, sealhulgas pahaloomulise melanoomi, lamerakk-kartsinoomi, Kaposi sarkoomi ja Merkelirakk-kartsinoomi suhtes, hinnates nahka enne ravi alustamist ja seejärel iga 6 kuni 12 kuu järel ja arvestades kliinilise hinnanguga. Kahtlaste kahjustuste korral tuleb patsiendid suunata dermatoloogile. Patsiente tuleb hoiatada nahakaitseta päikesekiirguse eest. Need patsiendid ei tohi saada samaaegset fototeraapiat UV-B-kiirguse või PUVA-fotokemoteraapiaga.
- Patsientide puhul, kellel plaanitakse alustada ravi fingolimoodiga, kehtivad spetsiifilised soovitused vaksineerimiste kohta.
- Kui tervishoiutöötaja ei ole kinnitanud anamneesis tuulerõugeid või ei ole dokumenteeritud täielikku *varicella*-vastast vaksineerimist, on patsienti soovitatav kontrollida *varicella zoster*'i viiruse (VZV) antikehade suhtes. Täielik vaksineerimine *varicella* vastu on soovitatav antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel ja ravi algust tuleb lükata edasi 1 kuu võrra, et saabuks vaktsiini täielik toime.
- Patsiente tuleb juhendada, et ravi ajal Fingolimod Mylaniga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada oma arsti infektsiooni sümptomitest ja nähtudest.
- Teostada kohene diagnostiline hindamine patsientidel, kellel on sümptomid ja nähud, mis viitavad entsefaliidile, krüptokokkmeningiidile või meningoentsefaliidile; diagnoosi korral alustada sobiva raviga.
- Fingolimod Mylani ravil olles on teatatud tõsistest, eluohtlikest ja mõnel juhul surmaga lõppenud entsefaliidi, meningiidi või meningoentsefaliidi juhtudest, mis on põhjustatud *herpes simplex*-viirusest (HSV) või VZV-st.
- Krüptokokilise meningiidi (mis mõnel juhul lõppesid surmaga) teateid on saadud ligikaudu 2...3 aastat pärast ravi, kuigi täpne seos ravi pikkusega on teadmata.
- PML-i juhud esinesid ligikaudu 2...3 aastat pärast monoteraapiat, kuigi täpne seos ravi pikkusega on teadmata. Arstid peavad tähelepanelikult jälgima PML-ile viitavate kliiniliste sümptomite või MRT-leidude suhtes. PML-i kahtluse korral tuleb katkestada ravi Fingolimod Mylaniga seni, kuni PML on välistatud.
- Turuletulekujärgselt on teatatud inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioonist, sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-seoselisest vähist. Vähi sõeluuringut, sealhulgas PAP-testi tegemist, ja patsientide vaksineerimist HPV-seoselise vähi vastu soovitatakse vastavalt standardravi juhisteile.
- Täielik oftalmoloogiline hindamine tuleb läbi viia:
 - 3...4 kuud pärast ravi alustamist Fingolimod Mylaniga, et võimalikult varakult kindlaks teha nägemise halvenemine ravimist põhjustatud maakula turse tõttu;
 - enne ravi alustamist ja ravi ajal Fingolimod Mylaniga diabeedi või uveiidi anamneesiga patsientidel.
- Fingolimod Mylan on teratogeenne. See on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele (sealhulgas neid), kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni.

- Enne ravi alustamist peab kinnitama negatiivset rasedustesti ja seda tuleb sobivate ajavahemike järel korrata.
 - Arstid peavad viljakas eas naisi, sealhulgas neide, nende vanemaid (või seaduslikke eestkostjaid) ja hooldajaid nõustama enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga ja edaspidi regulaarselt tõsisest ohust lootele. Nõustamist toetab rasedusega seotud patsiendi meelepea.
 - Ravi ajal ja kahe kuu vältel pärast tarvitamise lõpetamist peavad rasedumisvõimelised naised kasutama tõhusat rasedumisvastast meetodit.
 - Ravi ajal ei tohi naised rasestuda. Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi Fingolimod Mylaniga katkestada. Naiste puhul, kes katkestavad ravi Fingolimod Mylaniga raseduse tõttu või rasestuda soovimise eesmärgil, tuleb arvestada haiguse võimaliku ägenemisega. Kahjulike toimete ohu tõttu lootele tuleb pakkuda Fingolimod Mylani raviga seotud meditsiinialast nõu ja teostada ultraheliuuringud.
 - Ravi Fingolimod Mylaniga tuleb katkestada 2 kuud enne rasestuda soovimist.
- Teatatud on maksasiirdamist vajava ägeda maksapuudulikkuse ja kliiniliselt olulise maksakahjustuse juhtudest. Seetõttu tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida.
- Enne ravi alustamist peavad olema olema hiljutised (s.t. viimase 6 kuu jooksul tehtud) transaminaaside ja bilirubiini tasemed;
 - Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb jälgida maksa transaminaaside ja seerumi bilirubiini taset ravi ajal 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ning seejärel perioodiliselt kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist Fingolimod Mylaniga;
 - Kliiniliste sümptomite puudumisel, kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 3, kuid madalam kui 5 korda üle normivahemiku ülemise piiri (NÜP) ilma seerumi bilirubiini sisalduse tõusuta, tuleb mõõtmisi teha tihemini, sealhulgas mõõta seerumi bilirubiini ja aluselise fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) sisaldust, et teha kindlaks, kas esineb täiendavaid tõuse ja maksafunktsiooni häirete alternatiivset etioloogiat. Kui maksa transaminaaside tase on kõrgem kui 5 korda üle NÜPi või vähemalt 3 korda üle NÜPi koos igasuguse kaasuva tõusuga seerumi bilirubiini sisalduses, tuleb katkestada ravi Fingolimod Mylaniga. Tuleb jätkata maksafunktsiooni jälgimist. Kui seerumi tasemed normaliseeruvad (sealhulgas juhul, kui tuvastatakse alternatiivne maksafunktsiooni häire põhjus), võib taas alustada ravi Fingolimod Mylaniga vastavalt patsiendi hoolikale kasu-riski hinnangule.
- Kinnitatud annustamine on 0,5 mg ööpäevas (või 0,25 mg üks kord ööpäevas lastel vanuses 10 aastat ja vanemad kehakaaluga ≤40 kg). Teised annustamisrežiimid pole kinnitatud.
- Turuletulekujärgselt on mõnel fingolimoodiga ravi lõpetanud patsiendil täheldatud rasket haiguse ägenemist (tagasilööki). Arvestada tuleb erakordselt kõrge haigusaktiivsuse tekke võimalusega. See hõlmab naisi, kes katkestavad ravi Fingolimod Mylaniga rasestuda soovimise eesmärgil.
- Teatatud on krampihoogudest, sealhulgas epileptilisest staatusest. Arstid peavad olema valvsad krampide suhtes ja eriti nendel patsientidel, kellel on kaasuvad seisundid või isiklikus või pere anamneesis epilepsia.
- Arstid peavad iga-aastaselt uuesti hindama Fingolimod Mylani ravi kasu ja riski suhet igal patsiendil, eriti lastel.
- Arstid peavad andma patsientidele/lapsevanematele/hooldajatele patsiendi/lapsevanemate/hooldaja juhendi ja rasedusega seotud patsiendi meelepea.

Laste ohutusprofiil sarnaneb üldiselt täiskasvanutega ja hoiatused ja ettevaatusabinõud täiskasvanutele kehtivad seega ka lastele.

Arstid peavad (eriti lastesse puutuvalt):

- hindama Tanneri staadiumit ja mõõtma pikkust ja kehakaalu vastavalt standardravi juhisteile;
- teostama kardiovaskulaarset jälgimist;
- kasutama ettevaatusabinõusid esimese annuse manustamisel või kui patsiendid lähevad 0,25 mg annuselt üle 0,5 mg üks kord ööpäevas, võimaliku bradüarütmia tõttu;
- jälgima patsiente depressiooni ja ärevuse nähtude ja sümptomite suhtes;
- rõhutama ravijärgimust ja väärkasutamist patsientidel, eriti ravi katkestamise kohta, ja kardiovaskulaarse jälgimise kordamise tähtsust;
- rõhutama Fingolimod Mylani immunosupressiivseid toimeid;
- kaaluma täieliku vaksineerimiskava teostamist enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga;
- juhendama krampihoogude jälgimist.

Patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhend

Patsiendi/lapsevanemate/hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- mis on Fingolimod Mylan ja kuidas see toimib;
- mis on *sclerosis multiplex*;
- patsiendid peavad enne ravi alustamist pakendi infolehega põhjalikult tutvuma ja selle alles hoidma, et seda ravi ajal vajadusel uuesti lugeda;
- kõrvaltoimetest teatamise olulisus;
- enne Fingolimod Mylani esimese annuse manustamist tehakse neile alg EKG ja vererõhu mõõtmine;
- südame löögisagedust on vaja jälgida 6 või enama tunni vältel pärast Fingolimod Mylani esimese annuse manustamist, sealhulgas igatunnised pulsi ja vererõhu mõõtmised. Esimese 6 tunni jooksul võidakse patsienti jälgida pideva EKG-ga. EKG peab teostama 6 tunni jooksul ja mõningatel juhtudel võib olla vaja jälgimine üle öö;
- ravi katkestamisel tuleb kohe helistada arstile, kuna sõltuvalt ravi kestusest Fingolimod Mylaniga ja ravikatkestuse pikkusest võib olla vajalik korrata esimese annuse manustamisega seotud jälgimist;
- pärast Fingolimod Mylani esimese annuse manustamist peab patsient kohe teatama sümptomitest, mis viitavad madalale südame löögisagedusele (näiteks peapööritus, pearinglus, iiveldus või südamepekslemine);
- Fingolimod Mylanit ei ole soovitatav südamehaigusega patsientidele või nendele patsientidele, kes võtavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt vähendavad südame löögisagedust ja nad peavad kõiki neid ravivaid arste teavitama, et neid ravitakse Fingolimod Mylaniga;
- ravi ajal Fingolimod Mylaniga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada ravimit väljakirjutanud arsti infektsiooni nähtudest ja sümptomitest, kaasa arvatud järgmistest:
 - peavalu koos kuklajäikusega, valguskartus, palavik, gripilaadsed sümptomid, iiveldus, lööve, võõtohatis ja/või segasus või krampid (võivad olla seen- või viirusinfektsioonist tingitud meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomid);
 - nõrkus, nägemishäired või uued/süvenevad SM sümptomid (võivad olla progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia [PML] sümptomid);
- vajadust teostada vähiuuring, sealhulgas PAP-test ja vaksineerimine HPV-seoselise vähi vastu, hindab väljakirjutaja arst;
- ravi ajal Fingolimod Mylaniga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist tuleb kohe teavitada ravimit välja kirjutanud arsti ükskõik missugusest nägemise halvenemisest sümptomitest;
- Fingolimod Mylan on teratogeenne. Rasestumisvõimelised naised, sealhulgas neid peavad:
 - saama arstilt enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt nõustamist Fingolimod Mylani tõsiste ohtude kohta lootele ja vastunäidustuse kohta rasedatele ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni. Nõustamist toetab rasedusega seotud patsiendi meelepea;
 - tegema rasedustesti, mille tulemus peab enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga olema negatiivne;

- kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal Fingolimod Mylaniga ja vähemalt kaks kuud pärast ravi lõppu;
- teavitama kohe rasedusest (nii plaanitud kui ka plaanimatust) ravi ajal Fingolimod Mylaniga ja kuni kahe kuu vältel pärast ravi lõpetamist ravimit välja kirjutanud arsti;
- enne ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni test; maksafunktsiooni tuleb jälgida 1., 3., 6., 9. ja 12. ravikuul Fingolimod Mylaniga ning seejärel regulaarsete ajavahemike järel kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist Fingolimod Mylaniga. Patsiendid peavad teatama oma arstile, kui nad märkavad oma naha või silmavalgete kollaseks värvumist, ebaharilikult tumedat uriini, valu paremal pool kõhupiirkonnas, väsimust, tavapärasest väiksemat söögiisu või seletamatut iiveldust ja oksendamist, sest need võivad olla maksakahjustuse tunnused;
- Fingolimod Mylaniga ravitud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on täheldatud nahakasvajaid. Võtke kohe oma arstiga ühendust, kui märkate nahal sõlmekesi (nt läikivad päriljad sõlmekesed), laike või lahtisi haavu, mis ei parane nädalatega. Nahakasvaja sümptomid võivad hõlmata nahakoe ebanormaalsel kasvu või muutusi (nt ebaharilikud sünnimärgid) ühes värvi-, kuju- või suurusmuutusega ajas;
- võivad tekkida krampid. Andke oma arstile teada, kui teie või teie pere anamneesis on epilepsia;
- ravi katkestamine Fingolimod Mylaniga võib kaasa tuua haiguse uuesti puhkemise. Teie arst otsustab, kas ja kuidas peab teid pärast ravi katkestamist Fingolimod Mylaniga jälgima.

Spetsiaalselt lastele:

Arvestada tuleb järgnevaga:

- arstid peavad hindama Tanneri staadiumit ja mõõtma pikkust ja kaalu vastavalt standardravi juhistele;
- ettevaatusabinõusid peab kasutama esimese Fingolimod Mylani annuse manustamisel ja siis, kui patsiendid lähevad 0,25 mg annuselt üle 0,5 mg üks kord ööpäevas;
- on teada, et depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas; sellest on teatatud ka lastel, kes said Fingolimod Mylanit;
- tuleb anda juhiseid kardiovaskulaarseks kontrolliks;
- patsiendid peavad järgima ravi ja vältima väärkasutamist, eriti ravi katkestamist, ja käima korduvas kardiovaskulaarses kontrollis;
- infektsiooni nähte ja sümptomeid;
- tuleb anda juhiseid krampide tähelepanemiseks.

Rasedusega seotud patsiendi meelepea

Rasedusega seotud patsiendi meelepea peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Fingolimod Mylan on vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni;
- arst nõustab enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarselt Fingolimod Mylani teratogeensuse ohust ja vajalikest tegevustest selle ohu minimeerimiseks;
- patsiendid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni Fingolimod Mylani võtmise ajal;
- enne ravi alustamist peab rasedustesti tegema ja enne ravi alustamist peab arst negatiivset rasedustesti kinnitama. Seda tuleb sobivate ajavahemike järel korrata;
- arst peab teavitama patsiente vajadusest kasutada tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõppu;
- arstid pakuvad nõustamist raseduse korral ja hindavad mistahes raseduse tulemust;
- ravi ajal ei tohi naised rasestuda. Kui naine rasestub või soovib rasedaks jääda, tuleb ravi Fingolimod Mylaniga katkestada;
- patsiendid peavad kohe arsti teavitama, kui pärast ravi katkestamist Fingolimod Mylaniga *sclerosis multiplex* ägeneb.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

28 kõvakapslit

30 kõvakapslit

84 kõvakapslit

98 kõvakapslit

Kalenderpakend: 28 kõvakapslit

Kalenderpakend: 84 kõvakapslit

Üksikannuse blisterpakend: 7 x 1 kõvakapsel

Üksikannuse blisterpakend: 28 x 1 kõvakapsel

Üksikannuse blisterpakend: 90 x 1 kõvakapsel

Üksikannuse blisterpakend: 98 x 1 kõvakapsel

Pudelpakend: 90 kõvakapslit

Pudelpakend: 100 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Kapslid tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI KARP (SINISE KASTIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Fingolimod Mylan 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

Mitmikpakend: 84 (3 pakendit, igas 28) kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1573/009
EU/1/21/1573/022

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEPAKENDI KARP (ILMA SINISE KASTITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Fingolimod Mylan 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN, Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1573/009
EU/1/21/1573/022

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

[Kalenderpakendid]
E→T→K→N→R→L→P

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fingolimod Mylan 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Fingolimod Mylan 0,5 mg kõvakapslid
fingolimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

90 kõvakapslit

100 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kapslid tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1573/012
EU/1/21/1573/013

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Fingolimod Mylan 0,5 mg kõvakapslid fingolimood (*fingolimodum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fingolimod Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fingolimod Mylani võtmist
3. Kuidas Fingolimod Mylanit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fingolimod Mylanit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Fingolimod Mylan ja milleks seda kasutatakse

Mis on Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylani toimeaine on fingolimood.

Milleks Fingolimod Mylanit kasutatakse

Fingolimod Mylanit kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex*, SM) raviks täiskasvanutel, lastel ja noorukitel (vanuses 10 aastat ja vanemad), täpsemalt:

- patsientidel, kelle ravi on vaatamata SM-i ravimite kasutamisele ebaõnnestunud või
- patsientidel, kellel on kiiresti arenev raske SM.

Fingolimod Mylan ei ravi SM-i, kuid aitab vähendada haiguse ägenemiste arvu ning aeglustada SM-i põhjustatud füüsilise puude arenemist.

Mis on hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*, SM)

SM on kestev seisund, mis mõjutab pea-ja seljaajust koosnevat kesknärvisüsteemi (KNS). SM-i korral hävitab põletik kesknärvisüsteemis närvide ümber paiknevat kaitsekesta (seda nimetatakse müeliiniks) ega lase närvidel õigesti toimida. Seda nimetatakse demüeliniseerumiseks.

Ägenemiste ja remissioonidega kulgevat SM-i iseloomustavad korduvad närvisüsteemi sümptomite atakid (haiguse ägenemine), mis viitavad KNS-i põletikule. Sümptomid on patsientidel erinevad, kuid hõlmavad tavaliselt käimisraskusi, tuimust, nägemisprobleeme või tasakaaluhäireid. Ägenemise sümptomid võivad täielikult kaduda ägenemise lõppemisel, kuid mõned probleemid võivad jääda.

Kuidas Fingolimod Mylan toimib

Fingolimod Mylan aitab kaitsta KNS-i immuunsüsteemi rünnakute eest. Ravim vähendab teatud valgevererakkude (lümfotsüüdide) võimet organismis vabalt liikuda ega lase neil jõuda ajju ja seljaajju. See vähendab SM-i põhjustatud närvikahjustust. Ühtlasi vähendab see ravim teatud immuunreaktsioone teie kehas.

2. Mida on vaja teada enne Fingolimod Mylani võtmist

Fingolimod Mylanit ei tohi võtta

- **kui olete** fingolimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui teie **immuunvastus on vähenenud** (tingituna mõnest immuunpuudulikkuse sündroomist, haigusest või immuunsüsteemi pärssivatest ravimitest);
- kui teil on **raske aktiivne infektsioon või aktiivne krooniline infektsioon**, näiteks hepatiit või tuberkuloos;
- kui teil on **aktiivne vähktõbi**;
- kui teil on **raske maksakahjustus**;
- **kui teil on viimase 6 kuu jooksul olnud südameinfarkt, stenokardia, insult või insuldile viitavad märgid või teatud tüüpi südamepuudulikkus**;
- kui teil on kindlat tüüpi **ebaregulaarne või normist erinev südamerütm** (arütmia), sealhulgas patsiendid, kellel esineb elektrokardiogrammis (EKG) QT-intervalli pikenemine;
- **kui te võtate või olete hiljuti võtnud ebaregulaarse südamerütmi tõttu ravimeid**, nagu kinidiin, disopüramiid, amiodaroon või sotalool;
- kui olete **rased või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusat kontratseptsiooni**.

Kui see kehtib teie kohta või te pole kindel, **pidage enne Fingolimod Mylani võtmist nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fingolimod Mylan võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **kui teil esineb magamise ajal tõsiseid hingamisraskusi (raske uneapnoe)**;
- **kui teile on öeldud, et teil on elektrokardiogrammis normist kõrvalekaldeid**;
- kui teil on **aeglase südamerütmi sümptomid (nt pearinglus, iiveldus või südamepekslemine)**;
- **kui te võtate või olete hiljuti võtnud ravimeid, mis aeglustavad teie südame löögisagedust** (nt beetablokaatorid, verapamiil, diltiaseem või ivabradiin, digoksiin, antikoliinesteraasid või pilokarpiin);
- **kui teil on anamneesis ootamatu teadvusekaotus või minestamine (sünnikoop)**;
- **kui plaanite end vaktsineerida**;
- **kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid**;
- **kui teil on esinenud nägemishäireid** või muid tsentraalse nägemispiirkonna (maakula) turse nähte silmapõhjas (seisund, mida nimetatakse maakula turseks, vt allpool), silma põletikku või infektsioon (uveiit) või **kui teil on suhkurtõbi** (see võib põhjustada silma kahjustusi);
- **kui teil on maksaprobleemid**;
- kui teil on **kõrge vererõhk, mis ei allu ravile**;
- kui teil on **rasked probleemid kopsudega** või suitsetaja kõha;

Kui ükskõik mis neist kehtib teie kohta või te pole kindel, **pidage enne Fingolimod Mylan võtmist nõu oma arstiga**.

Südame aeglane löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südametegevus

Ravi alguses või pärast esimese 0,5 mg annuse võtmist üleminekul annuselt 0,25 mg ööpäevas, põhjustab Fingolimod Mylan südame löögisageduse aeglustumist. Selle tulemusena võite tunda pearinglust, väsimust, tunnetada oma südamelööke või teie vererõhk võib langeda. **Kui need toimed on rasked, rääkige sellest oma arstile, sest te võite kohest ravi vajada**. See ravim võib samuti põhjustada ebaregulaarset südametööd, eriti pärast esimest annust. Ebaregulaarne südametöö muutub tavaliselt normaalseks vähem kui ööpäeva jooksul. Aeglane südame löögisagedus muutub tagasi normaalseks ühe kuu jooksul. Sellel perioodil tavaliselt ei oodata kliiniliselt olulist mõju südame löögisagedusele.

Teie arst palub teil jääda arstikabinetti või kliinikusse pulsi ja vererõhu mõõtmiseks vähemalt 6 tunniks pärast Fingolimod Mylani esimese annuse võtmist või pärast esimese 0,5 mg annuse võtmist üleminekul annuselt 0,25 mg ööpäevas selleks, et ravi alguses ilmnevate kõrvaltoimete tekkimisel oleks võimalik rakendada sobilikke meetmeid. Teile tuleb teha elektrokardiogramm enne esimest selle ravimi annust ja pärast 6-tunnist jälgimisperioodi. Teie arst võib teie elektrokardiogrammi selle aja

jooksul pidevalt jälgida. Kui pärast 6-tunnist jälgimisperioodi on teil väga aeglane või aeglustunud südame löögisagedus või kui teie elektrokardiogramm näitab normist kõrvalekaldeid, võib vajalik olla teie pikem jälgimine (vähemalt 2 lisatundi ja võimalik, et üle öö) kuni need on lahenenud. Sama võib kehtida siis, kui jätkate ravi Fingolimod Mylaniga pärast ravi katkestamist, olenevalt vaheaaja pikkusest ja sellest kui kaua te olite Fingolimod Mylanit enne vaheaega võtnud.

Kui teil esineb või võib esineda ebaregulaarne või ebanormaalne südametöö, kui teie elektrokardiogrammis on normist kõrvalekaldumisi või kui teil on südamehaigus või südamepuudulikkus, ei pruugi Fingolimod Mylan olla teile sobiv.

Kui teil on esinenud ootamatut teadvusekaotust või aeglustunud südametööd, ei pruugi Fingolimod Mylan teile sobida. Teid vaatab läbi kardioloog (südamearst), kes juhendab ravi alustamist, sealhulgas jälgimist ööpäeva vältel.

Kui te võtate ravimeid, mis võivad teie südametööd aeglustada, ei pruugi Fingolimod Mylan teile sobida. Teid vaatab läbi kardioloog hindamaks, kas te saaksite kasutada ravimeid, mis ei vähenda teie südame löögisagedust, et võiksite saada ravi Fingolimod Mylaniga. Kui selline vahetus ei ole võimalik, juhendab kardioloog kuidas alustada ravi Fingolimod Mylaniga, sealhulgas jälgib teid ööpäeva vältel.

Kui teile ei ole kunagi olnud tuulerõugeid

Kui teil ei ole kunagi olnud tuulerõugeid, kontrollib arst teie immuunsust seda põhjustava viiruse (*varicella zoster*'i viirus) vastu. Kui te ei ole viiruse eest kaitstud, võib olla vajalik teie vaksineerimine enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga. Sellisel juhul lükkab teie arst ravi alustamist edasi kuni vaksineerimiskuurist on möödas üks kuu.

Infektsioonid

Fingolimod Mylan vähendab valgete vereliblede arvu (eriti lümfotsüütide arvu). Vere valgelibled võitlevad nakkustega. Sel ajal kui te võtate seda ravimit (ja kuni kaks kuud pärast selle võtmise lõpetamist), võivad teil kergemini tekkida nakkused. Iga nakkus, mis teil juba on, võib süveneda. Nakkused võivad olla tõsised ja eluohtlikud. Kui te arvate, et teil on mingi nakkus, teil on palavik, tunnete, nagu oleks teil gripp, teil on võõtohatis või teil esineb peavalu koos kaela jäikusega, valgustundlikkuse, iivelduse, lööbe ja/või segasusseisundiga või krampihoogudega (need võivad olla seen- või herpesviiruse nakkusest põhjustatud meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomid), võtke kohe ühendust oma arstiga, sest see võib olla raske ja eluohtlik.

Kui teile tundub, et teie SM süveneb (nt nõrkus või nägemishäired) või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, rääkige sellest kohe oma arstile, sest need sümptomid võivad viidata haruldasele ajuhaigusele, mida põhjustab infektsioon ning haigust kutsutakse progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). PML on raske haigus ning võib põhjustada raske puude või surma. Teie arst hindab, kas teostada MRT-uuring seisundi hindamiseks ning otsustab, kas te peate ravi fingolimoodiga lõpetama.

Fingolimod Mylanit saanud patsientidel on teatatud inimese papilloomiviiruse infektsioonist (HPV), sealhulgas papilloomist, düsplaasiast, tüügastest ja HPV-ga seotud vähist. Teie arst kaalub vajadust vaksineerida HPV vastu enne ravi alustamist. Kui te olete naisterahvas, soovitab teie arst HPV sõeluuringut.

Maakula turse

Kui teil on või on olnud enne Fingolimod Mylani võtma hakkamist nägemishäireid või muid tsentraalse nägemispiirkonna (maakula) turse nähte silmapõhjas, silma põletikku või infektsioon (uveiit) või kui teil on suhkurtõbi, võib teie arst teha silmade uuringu.

Teie arst võib soovitada silmade uuringut 3 või 4 kuud pärast ravi algust Fingolimod Mylaniga.

Maakula on väike võrkkesta piirkond silmapõhjas, mis võimaldab teravalt näha kuju, värve ja detaile. Fingolimod Mylan võib põhjustada maakula turset. Turse tekib tavaliselt esimese 4 ravikuu jooksul.

Maakula turse tekkimise tõenäosus on teil suurem, kui teil on **suhkurtõbi** või kui teil on esinenud silmapõletik, mida nimetatakse uveiidiks. Sellistel juhtudel soovib teie arst, et käiksite maakula turse avastamiseks regulaarselt silmi kontrollimas.

Kui teil on esinenud maakula turset, rääkige sellest oma arstiga enne, kui jätkate ravi Fingolimod Mylaniga.

Maakula turse võib põhjustada samasuguseid nägemissümptomeid kui SM-i atakk (optiline neuriiit). Esialgu ei pruugi esineda mingeid sümptomeid. Rääkige kindlasti oma arstile kõigist nägemise muutustest. Teie arst võib soovida, et läbiksite silmade uuringu:

- kui teie nägemisvälja keskkohat muutub häguseks ja seal esinevad varjud;
- kui teil tekib nägemisvälja keskkohat pime koht;
- kui teil on probleeme värvide või peente detailide nägemisel.

Maksafunktsiooni testid

Kui teil on tõsiseid maksaprobleeme, ei tohi te Fingolimod Mylanit võtta. See võib mõjutada maksafunktsiooni. Tõenäoliselt ei märka te mingeid sümptomeid, aga kui märkate oma naha või silmavalgete kollaseks muutumist, uriini ebanormaalselt tumedat värvust (pruuni värvi), valu kõhupiirkonna paremas küljes, väsimust, tavapärasest väiksemat söögiisu või seletamatut iiveldust ja oksendamist, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Kui teil tekib pärast ravi alustamist Fingolimod Mylaniga ükskõik milline neist sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Enne ravi, selle ajal ja pärast ravi palub teie arst teil maksafunktsiooni jälgimiseks anda vereproove. Kui analüüsid viitavad maksaprobleemile, võib juhtuda, et peate ravi Fingolimod Mylaniga katkestama.

Kõrge vererõhk

Kuna Fingolimod Mylan põhjustab vererõhu vähest tõusu, võib teie arst soovida teie vererõhku korrapäraselt kontrollida.

Kopsuhaigused

Fingolimod Mylan mõjutab vähesel määral kopsufunktsiooni. Raskete kopsuhaigustega või suitsetaja kõhaga patsientidel võib kõrvaltoimete tekkimise võimalus olla suurem.

Vererakkude arv

Fingolimod Mylani soovitatav toime on valgete vereliblede arvu vähendamine teie veres. See normaliseerub tavaliselt 2 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kui teile tehakse mingeid vereanalüüse, öelge arstile, et te võtate seda ravimit. Vastasel korral võib juhtuda, et arst tõlgendab vereanalüüsi tulemusi valesti ja lisaks peab ta teatud tüüpi vereanalüüsides puhul võtma rohkem verd kui tavaliselt.

Enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga teeb teie arst kindlaks, kas teie veres on piisavalt vere valgeliblesid. Arst võib soovida seda korduvalt korrapäraselt kontrollida. Juhul, kui teie veres ei ole piisavalt valgeliblesid, võib olla vajalik ravi katkestamine.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Fingolimoodi saanud patsientidel on teatatud PRES-i nimelise seisundi harvadest juhtudest. Sümptomiteks võivad olla järsku tekkiv tugev peavalu, segasusseisund, krampihood ja nägemishäired. Kui teil tekib ravi ajal mõni neist sümptomitest, rääkige kohe oma arstile, kuna see võib olla tõsine.

Vähk

Fingolimoodiga ravitud SM-i patsientidel on teatatud nahavähkidest. Rääkige sellest kohe oma arstile, kui märkate oma nahal sõlmekesi (nt läikivad pärlemdavad sõlmed), laiike või haavandeid, mis ei parane nädalate jooksul. Nahavähi sümptomiteks võib olla nahakoe ebanormaalne kasv või muutus (nt ebaharilikud sünnimärgid) ühes ajapikku tekkinud naha värvuse, kuju või suuruse muutusega. Enne

ravi alustamist Fingolimood Mylaniga tuleb kontrollida naha seisundit, et kindlaks teha, kas teil juba esineb nahasõlmekesi. Samuti kontrollib arst regulaarselt teie nahka kogu ravi vältel. Kui teil tekivad nahaprobleemid, võib teie arst suunata teid dermatoloogi juurde, kes pärast konsultatsiooni võib pidada vajalikuks teie seisundit edaspidi regulaarselt kontrollida.

Fingolimoodiga ravitud SM-i patsientidel on teatatud teatud tüüpi lümfisüsteemi vähist (lümfoom).

Kokkupuude päikesekiirgusega ja kaitse päikesekiirguse vastu

Fingolimood nõrgendab teie immuunsüsteemi. See suurendab kasvajate, eriti nahakasvajate tekke riski. Te peate ennast kaitsma päikese ja UV-kiirte eest:

- kandes sobivat kaitsvat rõivastust.
- kasutades regulaarselt kõrge UV-kaitsega päikesekaitset.

SM-i ägenemisega seotud ebaharilikud kolded ajus

Fingolimoodiga ravitud patsientidel on teatatud harvadest ebaharilikult suurtest SM-i ägenemisega seostatud koldest ajus. Tõsise ägenemise korral otsustab teie arst, kas selle seisundi hindamiseks on vaja teha MRT, ja otsustab, kas peate ravi lõpetama.

Üleminek teistelt ravimitelt Fingolimod Mylanile

Teie arst võib teid kohe üle viia ravilt beetainterferooni, glatirameeratsetaadi või dimetüülfumaraadiga ravile Fingolimod Mylaniga, kui teil ei esine eelmisest ravist tingitud normist kõrvalekaldeid vereanalüüsides. Nende normist kõrvalekallete kindlakstegemiseks võib arst lasta teha teil vereproovi. Pärast ravi lõpetamist natalizumabiga võib olla vajalik oodata 2...3 kuud, enne kui saab alustada ravi Fingolimod Mylaniga. Üle viimisel ravilt teriflunomiidiga võib teie arst teil soovitada teatud aja oodata või läbi teha kiirendatud eliminatsiooniprotseduur. Kui teid on ravitud alemtuzumabiga, on vajalik põhjalik hindamine ja arutelu arstiga enne otsustamist, kas Fingolimod Mylan sobib teile.

Rasestuda võivad naised

Kasutades Fingolimod Mylanit raseduse ajal, võib see kahjustada sündimata last. Enne ravi alustamist selgitab teie arst riske ja palub teha rasedustesti, et välistada raseduse võimalus. Teie arst annab teile kaardi, mis põhjendab, miks te ei tohi Fingolimod Mylan võtmise ajal rasedaks jääda. Samuti selgitatakse, mida peate tegema, et vältida rasestumist selle ravimi võtmise ajal. Peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 2 kuud pärast ravi lõpetamist (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

SM-i ägenemine pärast ravi lõpetamist Fingolimod Mylaniga

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ega muutke annust ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata.

Teatage oma arstile kohe, kui arvate, et SM on pärast ravi lõpetamist Fingolimod Mylaniga ägenenud. See võib olla tõsine (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Fingolimod Mylani võtmise“ ja ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Eakad patsiendid

Kogemus fingolimoodiga eakatel patsientidel (üle 65-aastased) on piiratud. Rääkige oma arstile, kui teil on mingeid muresid.

Lapsed ja noorukid

Fingolimod Mylan ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 10-aastastel lastel, sest seda ei ole uuritud selles vanuserühmas SM-iga patsientidel.

Eespool loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka lastele ja noorukitele. Järgnev teave on eriti oluline lastele ja noorukitele ja nende hooldajatele:

- enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga kontrollib arst, mis vaktsiine on teile manustatud. Kui te ei ole teatud vaktsiine saanud, võib olla vajalik need teha enne ravi alustamist selle ravimiga;

- kui te võtate esimest korda Fingolimod Mylanit või kui lähete annuselt 0,25 mg üle 0,5 mg annusele ööpäevas, mõõdab arst teie südame löögisagedust ja südame tegevust (vt eespool „Aeglane südame löögisagedus (bradükardia) ja ebaregulaarne südame töö“);
- kui teil tekivad krampid või tõmbused enne või pärast Fingolimod Mylani võtmist, andke oma arstile teada;
- kui teil on depressioon või ärevus või kui teil tekib depressioon või ärevus Fingolimod Mylani võtmise ajal, andke oma arstile teada. Teid võib olla vaja põhjalikumalt jälgida.

Muud ravimid ja Fingolimod Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimitest:

- **Ravimid, mis suruvad alla või moduleerivad immuunsüsteemi**, sealhulgas **muud SM-i raviks kasutatavad ravimid**, nagu beetainterferoon, glatirameeratsetaat, natalizumab, mitoksantroon, teriflunomiid, dimetüülfumaraat või alemtuzumab. Te ei tohi Fingolimod Mylanit kasutada koos selliste ravimitega, sest nii võib toime immuunsüsteemile olla tugevam (vt ka „Fingolimod Mylanit ei tohi võtta“).
- **Kortikosteroidid**, võimaliku lisanduva toime tõttu immuunsüsteemile.
- **Vaktsiinid**. Kui teid on vaja vaktsineerida, konsulteerige esmalt oma arstiga. Ravi ajal Fingolimod Mylaniga ja 2 kuu jooksul pärast selle lõppu ei tohi teile manustada teatud vaktsiine (nõrgestatud elusvaktsiine), sest need võivad vallandada nakkuse, mida nad oleksid pidanud ära hoidma. Muud vaktsiinid ei pruugi samuti toimida nii hästi kui vaja.
- **Ravimid, mis aeglustavad südame tööd** (näiteks beetablokaatorid nagu atenolool). Fingolimod Mylani kasutamine koos selliste ravimitega, võib tugevdada mõju südame rütmile esimestel ööpäevadel pärast ravi alustamist.
- **Ravimid ebaregulaarse südame töö raviks**, nagu kinidiin, disopüramiid, amiodaroon või sotalool. Kui te võtate sellist ravimit, ei tohi te võtta Fingolimod Mylanit, sest see võib muuta südame tööd veelgi ebaregulaarsemaks (vt ka „Ärge võtke Fingolimod Mylanit“).
- **Teised ravimid:**
Oproteaasi inhibiitorid, infektsioonivastased ravimid, nagu ketokonasool, asoolirühma seentevastased ravimid, klaritromütsiin või telitromütsiin.
Okarbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin, efavirens või liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) (Fingolimod Mylani võimalik efektiivsuse vähenemine).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Ärge kasutage Fingolimod Mylanit raseduse ajal, kui proovite rasestuda või kui olete rasedumisvõimeline naine ja te ei kasuta tõhusat rasedumisvastast vahendit. Kui seda ravimit kasutatakse raseduse ajal, esineb oht kahjustada sündimata last. Raseduse ajal fingolimoodiga kokku puutunud imikutel oli kaasasündinud väärarengute osakaal ligikaudu 2 korda suurem kui üldpopulatsioonis (kus kaasasündinud väärarengute osakaal oli ligikaudu 2...3%). Kõige sagedamini raporteeritud väärarengud hõlmasid südame, neeru ning lihaste ja luustiku väärarenguid.

Seetõttu, juhul, kui olete rasedumisvõimeline naine:

- teavitab teie arst enne ravi alustamist Fingolimod Mylaniga teid ohust sündimata lapsele ja palub teil teha rasedustest, et välistada raseduse võimalus
- ja
- te peate kasutama tõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid ravi ajal selle ravimiga ja 2 kuud pärast ravimi võtmise lõpetamist, et vältida rasestumist. Rääkige oma arstiga usaldusväärsetest rasedumisvastastest meetoditest.

Teie arst annab teile kaardi, kus selgitatakse, miks te ei tohi Fingolimod Mylani võtmise ajal rasestuda.

Rääkige kohe oma arstile, kui rasestute Fingolimod Mylani võtmise ajal. Teie arst otsustab teie ravi katkestada (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Fingolimod Mylani võtmise“ ja ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teie last jälgitakse sünnieelselt.

Imetamine

Fingolimod Mylani võtmise ajal ei tohi te last imetada. Ravim võib erituda rinnapiima ja teie lapsel esineb tõsiste kõrvaltoimete tekkimise risk.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil sõidukit, sealhulgas jalgratast, juhtida ja ohutult masinaid kasutada. Ei ole tõenäoline, et Fingolimod Mylan mõjutab teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Siiski peate ravi alustamisel jääma arstikabinetti või kliinikusse 6-ks tunniks pärast selle ravimi esimese annuse võtmist. Selle aja vältel ja ka võimalik, et hiljem võib teie võime autot juhtida ja masinatega töötada olla häiritud.

3. Kuidas Fingolimod Mylanit võtta

Ravi Fingolimod Mylaniga juhendab arst, kellel on kogemus SM-i ravis.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitav annus on:

Täiskasvanud

Annus on üks 0,5 mg kapsel ööpäevas.

Lapsed ja noorukid (vanuses 10 aastat ja vanemad)

Annus sõltub kehakaalust:

- *Lapsed ja noorukid kehakaaluga 40 kg või vähem:* üks 0,25 mg kapsel ööpäevas.
- *Lapsed ja noorukid kehakaaluga üle 40 kg:* üks 0,5 mg kapsel ööpäevas.

Lapsi ja noorukeid, kes alustavad 0,25 mg kapsliga ööpäevas ja hiljem saavutavad püsiva kehakaalu üle 40 kg, juhendab nende arst minema üle 0,5 mg annusele ööpäevas. Sellisel juhul on soovitatav korrata samasugust jälgimisperioodi nagu esimese annuse võtmisel.

Fingolimod Mylan on saadaval ainult 0,5 mg kõvakapslitena, mis ei sobi lastele ja täiskasvanutele kehakaaluga 40 kg või vähem.

0,25 mg tugevusena on saadaval teised fingolimoodi sisaldavad ravimid.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge ületage soovitatavat annust.

Fingolimod Mylan on suukaudseks manustamiseks.

Võtke Fingolimod Mylanit üks kord ööpäevas klaasi veega. Kapsleid peab alati tervelt alla neelama, ilma neid avamata. Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Fingolimod Mylani võtmine iga ööpäev samal ajal aitab teil meeles pidada, millal ravimit võtta.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kaua seda ravimit võtta, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Fingolimod Mylanit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju ravimit, helistage kohe oma arstile.

Kui te unustate Fingolimod Mylanit võtta

Kui te olete võtnud seda ravimit vähem kui üks kuu ja unustate terve ööpäeva jooksul võtta ühe annuse, helistage enne järgmise annuse võtmist oma arstile. Teie arst võib soovida teid järgmise annuse võtmise ajal jälgida.

Kui te olete võtnud Fingolimod Mylanit vähemalt üks kuu ja olete unustanud ravimit võtta rohkem kui 2 nädalat, helistage enne järgmise annuse võtmist oma arstile. Teie arst võib soovida teid järgmise annuse võtmise ajal jälgida. Kui te olete unustanud võtta oma ravimit kuni 2 nädalat, võite siiski võtta järgmise annuse nii nagu tavaliselt.

Ärge kunagi võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Fingolimod Mylani võtmise

Ärge lõpetage Fingolimod Mylani võtmist ega muutke oma annust enne oma arstiga rääkimata.

Fingolimod Mylan jääb teie organismi kuni 2 kuuks pärast seda, kui lõpetate selle võtmise. Sellel ajal võib teie valgete vereliblede arv (lümfotsüütide arv) samuti väikeseks jääda ja esineda võivad selles infolehes kirjeldatud kõrvaltoimed. Pärast ravi lõpetamist selle ravimiga võib olla vajalik oodata 6...8 nädalat, enne kui saab alustada ravi mõne teise SM-i ravimiga.

Kui te peate uuesti alustama Fingolimod Mylani võtmist enam kui 2 nädalat pärast seda, kui olete selle võtmise katkestanud, võib uuesti esineda mõju südame löögisagedusele, mida tavaliselt täheldatakse ravi esmakordsel alustamisel ja teid peab ravi uuesti alustamisel arsti juures või kliinikus jälgima. Kui olete ravi katkestanud kauemaks kui kaks nädalat, ärge alustage uuesti ravi selle ravimiga ilma arstiga rääkimata.

Teie arst otsustab, kas ja kuidas peab teid jälgima pärast ravi katkestamist Fingolimod Mylaniga. Teavitage kohe oma arsti, kui arvate, et SM on ägenenud pärast ravi lõpetamist. See võib olla tõsine.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- köha koos röga, ebamugavustunne rindkeres, palavik (kopsuhaiguse tunnused);
- herpesviiruse nakkus (ohatis või vöötohatis) koos sümptomitega, nagu villid, kõrvetustunne, sügelus ja valu nahal, tüüpiliselt ülakehal või näol. Muudeks sümptomiteks võivad olla palavik ja nõrkus nakkuse varases staadiumis, millele järgneb tuimus, sügelus või väga valulikud punased laigud;
- aeglane südame löögisagedus (bradükardia), ebaregulaarne südamerütm;
- nahavähk, mida kutsutakse basaarakuliseks kartsinoomiks, sageli esineb pärlendava nahasõlmekesena, kuid võib näha välja ka teistsugune;
- depressioon ja ärevus esinevad sagedamini *sclerosis multiplex*'i patsientide hulgas ja sellest on teatatud ka lastel, kes said fingolimoodi;
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kopsupõletik koos sümptomitega, nagu palavik, köha, hingamisraskused;
- maakula turse (turse silmapõhjas tsentraalses võrkkesta nägemispiirkonnas) koos sümptomitega, nagu varjud või pime koht nägemisvälja keskel, ähmane nägemine, probleemid värvide või detailide nägemisega;
- vereliistakute arvu vähenemine, mis suurendab veritsuste või verevalumite tekke riski;

- pahaloomuline melanoom (nahavähi tüüp, mis tavaliselt areneb ebaharilikult sünnimärgist). Melanoomi võimalikeks tundemärkideks on sünnimärgid, mille suurus, kuju, kõrgus või värvus võivad olla aja jooksul muutunud või uued sünnimärgid. Need sünnimärgid võivad sügeleda, veritseda või haavanduda;
- krampihood, tõmbused (sagedasem lastel ja noorukitel kui täiskasvanutel).

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- seisund, mida nimetatakse pöörduvaks posterioorse entsefalopaati sündroomiks (PRES). Sümptomid võivad olla järsk tugeva peavalu teke, segasus, krampihood ja/või nägemishäired;
- lümfoom (lümfiüsteemi vähk);
- lamerakk-kartsinoom: nahavähi tüüp, mis võib esineda tiheda punase sõlmena, koorikuga haavandina või olemasolevale armile tekkinud uue haavandina.

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- kõrvalekalded elektrokardiogrammis (T-saki inversioon);
- inimese herpesviirus 8-ga seotud kasvaja (Kaposi sarkoom).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid, sealhulgas sümptomitena lööve või sügelev nõgestõbi, huulte, keele- või näoturse, mis tekib suurema tõenäosusega Fingolimod Mylaniga ravi alustamisel;
- maksakahjustuse (sealhulgas maksapuudulikkuse) nähud, nagu naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi), iiveldus ja oksendamine, valu kõhupiirkonna paremas küljes, tume uriin (pruuni värvi), tavapärasest väiksem söögiisu, väsimus ja muutused maksafunktsiooni testides. Väga harvadel juhtudel võib maksapuudulikkus olla põhjuseks maksasiirdamisele.
- progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaati (PML) nimelise haruldase ajuinfektsiooni risk. PML-i sümptomid võivad sarnaneda SM-i ägenemisele. Võivad tekkida ka sümptomid, millest te ise aru ei saa, nagu meeleolu kõikumised või käitumise muutus, mäluhäired, raskused kõnelemise ja suhtlemisega, teie arst peab teid täiendavalt uurima, et välistada PML. Seetõttu, kui arvate, et teie SM ägeneb või kui te ise või teie lähedased märkavad uusi või ebatavalisi sümptomeid, on väga oluline sellest esimesel võimalusel oma arstile rääkida;
- krüptokokk-infektsioonid (seennakkuse tüüp), sealhulgas krüptokokk-meningiit koos sümptomitega, nagu peavalu koos kaela jäikusega, valgustundlikkus, iiveldus ja/või segasusseisund;
- merkelirakk-kartsinoom (nahavähk). Merkelirakk-kartsinoomi võimalikuks tundemärgiks on nahavärvi või sinakaspunane valutü sõlm, mis asub sageli näol, peas või kaelal. Merkelirakk-kartsinoom võib esineda ka tiheda valutü sõlme või moodustisena. Pikaajaline päikese käes viibimine ja nõrk immuunsüsteem võivad mõjutada merkelirakk-kartsinoomi arengut;
- pärast ravi lõpetamist Fingolimod Mylaniga võivad SM sümptomid tagasi tulla ja olla tugevamad kui ravi eel ja ajal;
- kehvvveresuse ehk aneemia autoimmuunne vorm, mille korral punased vererakud hävinevad (autoimmuunne hemolüütiline aneemia).

Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- gripiviiruse nakkus koos sümptomitega, nagu väsimus, külmavärinad, kurguvalu, liiges- või lihaskvalu, palavik,
- survetunne või valu põskede ja otsmiku piirkonnas (sinusiit),
- peavalu,
- kõhulahtisus,
- seljavalu,
- vereanalüüsi tulemustes maksaensüümide saktiivsuse tõus,
- kõha.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pügaraig, naha seenhaigus (*tinea versicolor*),
- peeringlus,
- tugev peavalu, millega sageli kaasneb iiveldus, oksendamine ja valgustundlikkus (migreen),
- vere valgeliblede (lümfootsüüdid, leukotsüüdid) väike hulk,
- nõrkus,
- sügelev, punetav, põletav lööve (ekseem),
- sügelus,
- rasvade (triglütseriidid) sisalduse suurenemine veres,
- juuste kaotus,
- hingeldus,
- depressioon,
- nägemise hägustumine (vt ka maakula turset puudutav punkt „Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks“),
- hüpertensioon (Fingolimod Mylan võib põhjustada kerget vererõhu tõusu),
- lihasevalu,
- liigesevalu.

Aeg-ajalt (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 100-st)

- teatud vere valgeliblede (neutrofiilid) väike arv,
- meeleolu langus,
- iiveldus.

Harv (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 1000-st)

- lümfisüsteemi vähk (lümfoom).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- perifeerne turse.

Kui mõni neist on raske, **rääkige sellest oma arstile.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fingolimod Mylanit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistri fooliumil/pudelil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Mitte kasutada seda ravimit, kui märkate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fingolimod Mylan sisaldab

- Toimeaine on fingolimood. Üks kapsel sisaldab 0,5 mg fingolimoodi (vesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on:

- Kapsli sisu: kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, glütsiin, kolloidne veevaba ränidioksiid ja magneesiumstearaat.
- Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).
- Trükitint: šellak (E904), propüleenglükool (E1520), must raudoksiid (E172) ja kaaliumhüdroksiid.

Kuidas Fingolimod Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Pruunikasoranži läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kapsel, kapslikaanele ja kapslikehale on musta tindiga trükitud 'MYLAN' ja selle all 'FD 0.5'.

Fingolimod Mylan 0,5 mg kapslid on saadaval:

Blisterpakendites, mis sisaldavad 28, 30, 84 või 98 kõvakapslit.

3 karbist koosnevates mitmikpakendites, igas karbis on 28 kõvakapslit.

Kalenderpakendites, milles on 28 või 84 kõvakapslit.

Üksikannuse blisterpakendites, milles on 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 või 98 x 1 kõvakapsel.

Pudelpakendites, milles on 90 või 100 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Iirimaa

Tootja(d)

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.