

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Smeđenanarandžasta kapica s neprozirnim bijelim tijelom, s crno otisnutom oznakom „MYLAN“ preko oznake „FD 0.5“ na kapici i na tijelu. Dimenzije: duljina približno 16 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fingolimod Mylan je indiciran kao monoterapija koja modificira tijek bolesti u visokoaktivne relapsno-remitirajuće multiple skleroze u sljedećim skupinama odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina:

- Bolesnici s visokoaktivnom bolešću unatoč cjelovitom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom terapijom koja modificira tijek bolesti (za iznimke i informacije o razdobljima ispiranja vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

ili

- Bolesnici s brzim razvojem teške relapsno-remitirajuće multiple skleroze, što se definira pojavom 2 ili više relapsa koji onesposobljuju bolesnika tijekom jedne godine te jednom ili više lezija pojačanih gadolinijevim kontrastnim sredstvom na snimci mozga magnetskom rezonancijom ili značajnim povećanjem broja T2 lezija u usporedbi s prethodnom, nedavno učinjenom magnetskom rezonancijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

U odraslih preporučena doza fingolimoda je jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan.

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 i više godina) preporučena dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini:

- pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom ≤ 40 kg: jedna kapsula od 0,25 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan
- pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom > 40 kg: jedna kapsula od 0,5 mg koja se uzima peroralno jedanput na dan.

Pedijatrijske bolesnike koji započnu s kapsulama od 0,25 mg i nakon toga dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg potrebno je prebaciti na kapsule od 0,5 mg.

Pri prebacivanju s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno, preporučuje se ponoviti isti oblik praćenja prve doze kao i na početka liječenja.

Fingolimod Mylan nije dostupan u jačini od 0,25 mg. Ako je potrebna takva doza, treba upotrijebiti druge lijekove koji sadrže fingolimod, a dostupni su na tržištu.

Preporučuje se isti oblik praćenja prve doze kao i kod početka liječenja ako se liječenje prekida na:

- 1 ili više dana tijekom prva 2 tjedna liječenja
- više od 7 dana tijekom trećeg i četvrtog tjedna liječenja
- više od 2 tjedna nakon mjesec dana liječenja.

Ako prekid liječenja traje kraće od navedenog, liječenje treba nastaviti sljedećom dozom prema planiranom rasporedu (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starija populacija

Fingolimod Mylan treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u dobi od 65 ili više godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Fingolimod nije bio ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u pivotalnim ispitivanjima multiple skleroze. Na temelju ispitivanja kliničke farmakologije, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Fingolimod Mylan se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Iako nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, potreban je oprez kod početka liječenja u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Dostupni su vrlo ograničeni podaci u djece između 10-12 godina starosti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost fingolimoda u djece u mlađe od 10 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za peroralnu primjenu.

Fingolimod Mylan se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Kapsule je uvijek potrebno progutati cijele, bez otvaranja.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.
- Sindrom imunodeficijencije.
- Bolesnici s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike (što uključuje one koji trenutno primaju imunosupresivnu terapiju ili one koji su imunokompromitirani zbog prethodne terapije).
- Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (vidjeti dio 4.4).

- Teške aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije (hepatitis, tuberkuloza).
- Aktivne zloćudne bolesti.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).
- Bolesnici koji su tijekom prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda (IM), nestabilnu anginu pectoris, moždani udar / tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca (koje zahtijeva hospitalizaciju) ili NYHA (New York Heart Association) razred III/IV zatajenje srca (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s teškim srčanim aritmijama koje zahtijevaju antiaritmijsko liječenje antiaritmicima skupine Ia ili skupine III (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s atrioventrikularnim (AV) blokom drugog stupnja Mobitz tip II ili AV blokom trećeg stupnja ili sa sindromom bolesnog sinusa, ako ne nose elektrostimulator srca (engl. *pacemaker*) (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji imaju početnu vrijednost QTc intervala ≥ 500 ms (vidjeti dio 4.4).
- Tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bradikardija

Početak liječenja rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije, a može biti povezan i s usporenim atrioventrikularni provođenjem, što uključuje pojavu izoliranih slučajeva prolaznog kompletnog atrioventrikularnog bloka koji se spontano povlači (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Nakon prve doze, usporenje srčane frekvencije započinje u roku od jednog sata i doseže maksimum u roku od 6 sati. Taj učinak nakon doze ustraje nekoliko dana, iako obično u blažem obliku, i obično se povuče u narednim tjednima. S nastavkom primjene prosječna srčana frekvencija se vraća prema početnoj vrijednosti unutar mjesec dana. Međutim, u pojedinih bolesnika srčana frekvencija možda se neće vratiti na početnu vrijednost do kraja prvog mjeseca. Poremećaji provođenja obično su bili prolazni i asimptomatski. Obično nisu zahtijevali terapiju i povukli su se unutar prva 24 sata liječenja. Ako je potrebno, smanjenje srčane frekvencije uzrokovano fingolimodom može se liječiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina.

Kod svih bolesnika treba obaviti EKG i mjerenje krvnog tlaka prije prve doze i 6 sati nakon prve doze lijeka Fingolimod Mylan. Kod svih bolesnika treba tijekom 6 sati pratiti moguću pojavu znakova i simptoma bradikardije uz mjerenje srčane frekvencije i krvnog tlaka svakog sata. Preporučuje se kontinuirano (u stvarnom vremenu, engl. *real-time*) praćenje EKG-om tijekom tog 6-satnog razdoblja.

Iste mjere predostrožnosti kao i za prvu dozu preporučuju se u bolesnika koji se prebacuju s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno.

Ako se nakon uzimanja doze jave simptomi povezani s bradikardijom, treba započeti odgovarajuće kliničko zbrinjavanje i nastaviti praćenje dok se simptomi ne povuku. Ako bolesnik treba farmakološku intervenciju tijekom praćenja prve doze, treba organizirati promatranje preko noći u medicinskoj ustanovi, a praćenje prve doze treba ponoviti nakon druge doze lijeka Fingolimod Mylan.

Ako je srčana frekvencija nakon 6 sati najniža od trenutka primjene prve doze (što upućuje na to da se još nije očitovao maksimalni farmakodinamski učinak na srce), praćenje treba produžiti za najmanje 2 sata, odnosno dok se srčana frekvencija opet ne poveća. Osim toga, ako je nakon 6 sati srčana frekvencija < 45 otkucaja u minuti u odraslih, < 55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina ili < 60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do ispod 12 godina ili ako EKG pokazuje novi nastup AV bloka drugog ili višeg stupnja ili QTc interval ≥ 500 ms, treba obaviti produljeno praćenje (barem preko noći) te nastaviti dok se nalaz ne popravi. Pojava AV bloka trećeg stupnja u bilo kojem trenutku također bi trebala biti povod za produženo praćenje (barem preko noći).

Učinci na srčanu frekvenciju i atrioventrikularno provođenje mogu se ponovo javiti uslijed ponovnog uvođenja liječenja fingolimodom, ovisno o trajanju prekida i vremenu proteklom od početka liječenja. Isti oblik praćenja prve doze kao i kod početka liječenja preporučuje se ako se liječenje prekida (vidjeti dio 4.2).

U odraslih bolesnika liječenih fingolimodom prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi inverzije T-vala. U slučaju inverzije T-vala liječnik koji je propisao lijek treba provjeriti nema li povezanih znakova ili simptoma ishemije miokarda. Ako se sumnja na ishemiju miokarda, preporučuje se potražiti savjet kardiologa.

Zbog rizika od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili značajne bradikardije, Fingolimod Mylan se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sinoatrijalnim blokom, simptomatskom bradikardijom, rekurentnom sinkopom ili srčanim zastojem u anamnezi ili u bolesnika sa značajnim produljenjem QT intervala (QTc > 470 ms [odrasle bolesnice], QTc > 460 ms [pedijatrijske bolesnice] ili > 450 ms [odrasli i pedijatrijski bolesnici muškog spola]), nekontroliranom hipertenzijom ili teškom apnejom u snu (također vidjeti dio 4.3). U takvih bolesnika liječenje ovim lijekom treba uzeti u obzir samo ako očekivana korist premašuje potencijalni rizik te ako se prije početka liječenja zatražio savjet kardiologa kako bi se odredilo najprimjerenije praćenje. Za početak liječenja preporučuje se produženo praćenje barem preko noći (vidjeti također dio 4.5).

Fingolimod nije bio ispitivan u bolesnika s aritmijama koje zahtijevaju liječenje antiaritmicima klase Ia (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol). Antiaritmici klase Ia i klase III bili su povezani sa slučajevima aritmije *torsades de pointes* u bolesnika s bradikardijom (vidjeti dio 4.3).

Iskustvo s fingolimodom je ograničeno u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju beta blokatorima, blokatorima kalcijevih kanala koji snižavaju srčanu frekvenciju (poput verapamila ili diltiazema) ili drugim lijekovima koji mogu sniziti srčanu frekvenciju (npr. ivabradin, digoksin, inhibitori acetilkolinesteraze ili pilokarpin). Budući da je započinjanje liječenja fingolimodom također povezano s usporavanjem srčane frekvencije (vidjeti također dio 4.8, Bradikardija), istodobna primjena tih lijekova tijekom započinjanja liječenja mogla bi biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom. Zbog mogućeg aditivnog učinka na srčanu frekvenciju, liječenje lijekom Fingolimod Mylan ne smije se započinjati u bolesnika koji se trenutno liječe tim lijekovima (vidjeti također dio 4.5). U takvih bolesnika liječenje fingolimodom treba uzeti u obzir samo ako očekivane koristi premašuju potencijalne rizike. Ako se razmatra liječenje, mora se zatražiti savjet kardiologa u vezi s prebacivanjem na lijekove koji ne snižavaju srčanu frekvenciju prije započinjanja liječenja. Ako se ne može prekinuti terapija koja snižava srčanu frekvenciju, mora se zatražiti savjet kardiologa kako bi se odredilo odgovarajuće praćenje tijekom prve doze, pri čemu se preporučuje produženo praćenje barem preko noći (vidjeti također dio 4.5).

QT interval

U detaljnom ispitivanju QT intervala kod doza od 1,25 ili 2,5 mg fingolimoda u stanju dinamičke ravnoteže, kada je negativni kronotropni učinak fingolimoda još uvijek bio prisutan, liječenje fingolimodom rezultiralo je produljenjem QTc intervala, s gornjom granicom 90 %-tnog CI ≤ 13,0 ms. Ne postoji povezanost fingolimoda i produljenja QTc intervala s odnosom doza-odgovor ili ekspozicija-odgovor. Nema dosljednih znakova koji bi upućivali na povećanu incidenciju odstupanja od raspona QTc intervala (engl. *QTcI outliers*), bilo apsolutne ili promjene od početne vrijednosti, povezanu s terapijom fingolimodom.

Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. U ispitivanjima multiple skleroze klinički značajni učinci na produljenje QTc intervala nisu bili uočeni, ali bolesnici s rizikom od produljenja QT intervala nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

Uputno je izbjegavati lijekove koji bi mogli produljiti QTc interval u bolesnika s relevantnim čimbenicima rizika, primjerice hipokalijemijom ili kongenitalnim produljenjem QT intervala.

Imunosupresivni učinak

Fingolimod ima imunosupresivni učinak koji predisponira bolesnike na rizik od infekcije, uključujući oportunističke infekcije koje mogu biti smrtonosne i povećava rizik od razvoja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, naročito kožnih. Potrebno je da liječnici pažljivo prate bolesnike, posebno one s istovremenim stanjima ili poznatim faktorima, kao što je prethodna imunosupresivna terapija. Ako se sumnja na taj rizik, potrebno je da liječnik razmotri prekid liječenja od slučaja do slučaja (vidjeti dio 4.4, Infekcije i Kožne zloćudne bolesti te dio 4.8, Limfomi).

Infekcije

Ključni farmakodinamički učinak fingolimoda je o dozi ovisno smanjenje broja perifernih limfocita na 20-30 % od početnih vrijednosti. Smanjenje je uzrokovano reverzibilnom sekvestracijom limfocita u limfoidnim tkivima (vidjeti dio 5.1).

Prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan potrebno je imati recentan nalaz (tj. unutar posljednjih 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije) kompletne krvne slike (KKS). Preporučuje se učiniti KKS i periodički tijekom liječenja, nakon 3 mjeseca i najmanje jednom godišnje nakon toga te u slučaju znakova infekcije. Ako se utvrdi apsolutni broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$, terapiju je potrebno prekinuti do oporavka, budući da je i u kliničkim ispitivanjima terapija fingolimodom bila prekinuta u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$.

Početak terapije lijekom Fingolimod Mylan treba odgoditi u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom dok se ona ne izliječi.

Učinci lijeka Fingolimod Mylan na imunološki sustav mogli bi povećati rizik od infekcija, uključujući oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji imaju simptome infekcije tijekom terapije potrebno je poduzeti učinkovite dijagnostičke i terapijske mjere. Prilikom procjene bolesnika sa sumnjom na infekciju koja bi mogla biti ozbiljna, potrebno je razmotriti upućivanje liječniku koji je iskusan u liječenju infekcija. Za vrijeme liječenja bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave simptome infekcije svome liječniku.

Potrebno je razmotriti prekidanje terapije lijekom Fingolimod Mylan ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju te prije ponovnog uvođenja terapije uzeti u obzir omjer koristi i rizika.

Eliminacija fingolimoda nakon prekida terapije može trajati do dva mjeseca pa stoga tijekom tog razdoblja treba nastaviti pratiti bolesnika zbog mogućih infekcija. Bolesnike je potrebno uputiti da prijave simptome infekcije u razdoblju do 2 mjeseca nakon prestanka primjene fingolimoda.

Infekcija herpes virusom

Ozbiljni, po život opasni, a ponekad i smrtonosni slučajevi encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa uzrokovani virusima herpes simplex i varicella zoster pojavili su se s fingolimodom u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Ako se pojave herpesni encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis, potrebno je prekinuti liječenje i primijeniti odgovarajuće liječenje za ove infekcije.

Prije liječenja lijekom Fingolimod Mylan u bolesnika je potrebno ocijeniti imunitet na varicellu (vodene kozice). Preporučuje se da se bolesnici koji nemaju vodene kozice u anamnezi potvrđene od zdravstvenog radnika ili dokumentaciju o provedenom potpunom ciklusu cijepljenja cjepivom protiv varicelle testiraju na protutijela na varicella zoster virus (VZV) prije nego što započnu liječenje fingolimodom. Prije nego što započne liječenje ovim lijekom preporučuje se provesti potpuni ciklus cijepljenja cjepivom protiv varicelle za bolesnike negativne na protutijela (vidjeti dio 4.8). Započinjanje liječenja fingolimodom treba odgoditi za 1 mjesec kako bi se omogućio potpuni učinak cijepljenja.

Kriptokokni meningitis

Slučajevi kriptokoknog meningitisa (gljivične infekcije), ponekad fatalni, zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet nakon približno 2-3 godine liječenja, mada je izravna veza s trajanjem liječenja nepoznata (vidjeti dio 4.8). Bolesnike sa simptomima i znakovima koji odgovaraju kriptokoknom meningitisu (npr. glavobolja popraćena mentalnim promjenama kao što su konfuzija, halucinacije i/ili promjene osobnosti) potrebno je odmah dijagnostički ocijeniti. Ako se dijagnosticira kriptokokni meningitis, primjenu fingolimoda treba obustaviti te započeti odgovarajuću terapiju. Potrebno je provesti multidisciplinarnu konzultaciju (tj. sa specijalistom za zarazne bolesti) ako je opravdano ponovno započinjanje terapije fingolimodom.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PML je prijavljen uz liječenje fingolimodom nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV) i koja može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost. Većina slučajeva PML-a pojavila se nakon 2 ili više godina liječenja fingolimodom. Osim trajanja izloženosti fingolimodu, drugi mogući čimbenici rizika za PML uključuju prethodnu terapiju imunosupresivima ili imunomodulatorima i/ili tešku limfopeniju ($< 0,5 \times 10^9/l$). Bolesnike s povećanim rizikom treba pomno nadzirati zbog bilo kakvih znakova ili simptoma PML-a. PML se može javiti samo u prisutnosti infekcije JCV-om. Ako se provodi testiranje na JCV, potrebno je imati u vidu da utjecaj limfopenije na točnost testiranja na anti-JCV antitijela nije bio ispitan u bolesnika liječenih fingolimodom. Negativan test na anti-JCV antitijela ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om. Prije početka liječenja fingolimodom potrebno je imati početnu snimku MR-om (obično napravljenu unutar 3 mjeseca) kao referencu. Tijekom rutinskog MR-a (u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama) liječnici trebaju obratiti pozornost na lezije koje upućuju na PML. Nalazi MR-a mogu biti očigledni prije kliničkih znakova ili simptoma. Godišnji MR-ovi se mogu smatrati dijelom povećane vigilancije posebno u bolesnika koji su izloženi povećanom riziku od PML-a. Slučajevi asimptomatskog PML-a temeljeni na nalazima MR-a i pozitivnom nalazu DNA JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini prijavljeni su u bolesnika liječenih fingolimodom. Ako postoji sumnja na PML, odmah treba obaviti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe, a liječenje fingolimodom obustaviti dok se ne isključi PML. Ako se PML potvrdi, liječenje fingolimodom potrebno je trajno ukinuti (također vidjeti dio 4.3).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (engl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, IRIS) je prijavljen u bolesnika liječenih modulatorima sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora, uključujući fingolimod, koji su razvili PML te posljedično prekinuli liječenje. IRIS se prezentira kao pogoršanje kliničkog stanja bolesnika koje može biti brzo, može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija ili smrti te je često povezan s karakterističnim promjenama na MR nalazu. U bolesnika s PML-om, IRIS se uglavnom pojavljuje unutar nekoliko tjedana do mjeseci nakon prekida liječenja modulatorom S1P receptora. Potrebno je provoditi praćenje zbog mogućeg razvoja IRIS-a te prikladno liječenje povezane upale.

Infekcija humanim papiloma virusom

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su HPV (humani papiloma virus) infekcije, uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om tijekom liječenja fingolimodom (vidjeti dio 4.8). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda potrebno je razmotriti cijepljenje protiv HPV-a prije započinjanja liječenja fingolimodom uzimajući u obzir preporuke za cijepljenje. Preporučuje se probir na rak, uključujući PAPA test, prema standardu medicinske skrbi.

Makularni edem

Makularni edem sa ili bez simptoma poremećaja vida bio je prijavljen u 0,5 % bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg, a javljao se uglavnom u prva 3-4 mjeseca terapije (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje učiniti oftalmološki pregled 3-4 mjeseca nakon početka terapije. Ako bolesnici prijave smetnje vida u bilo kojem trenutku dok primaju terapiju, treba učiniti pregled fundusa, uključujući makulu.

Kod bolesnika s uveitisom u anamnezi i bolesnika s dijabetesom mellitusom postoji povećani rizik od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). Fingolimod nije bio proučavan u bolesnika oboljelih od multiple

skleroze s istodobnim dijabetesom mellitusom. Preporučuje se da bolesnici s multiplom sklerozom i istodobnim dijabetesom mellitusom ili uveitisom u anamnezi učine oftalmološki pregled prije početka terapije te da obavljaju redovite kontrolne preglede tijekom liječenja.

Nastavak liječenja u bolesnika s makularnim edemom nije bio ocijenjen. Preporučuje se prekid terapije lijekom Fingolimod Mylan ako se kod bolesnika razvije makularni edem. Kod odlučivanja o tome treba li nakon povlačenja makularnog edema ponovno započeti terapiju ili ne treba uzeti u obzir potencijalne koristi i rizike za pojedinog bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Povišeni jetreni enzimi, osobito alanin aminotransaminaza (ALT) ali i gama glutamiltransferaza (GGT) i aspartat transaminaza (AST), zabilježeni su u bolesnika s multiplom sklerozom liječenih fingolimodom. Također su zabilježeni slučajevi akutnog zatajenja jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre i slučajevi klinički značajnog oštećenja funkcije jetre. Znakovi oštećenja funkcije jetre, uključujući izrazito povišene serumske jetrene enzime i povišeni ukupni bilirubin, pojavili su se već deset dana nakon prve doze, a zabilježeni su i nakon dulje uporabe. U kliničkim ispitivanjima, povišenje ALT u vrijednosti trostruko većoj od gornje granice normale (GGN) ili višoj javilo se u 8,0 % odraslih bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg u usporedbi s 1,9 % bolesnika liječenih placebom. Povišenje do vrijednosti peterostruko veće od GGN pojavilo se u 1,8 % bolesnika liječenih fingolimodom te u 0,9 % bolesnika liječenih placebom. U kliničkim ispitivanjima, liječenje je bilo prekinuto ako je povišenje bilo veće od peterostruke vrijednosti GGN. Uz ponovnu primjenu lijeka u nekih je bolesnika došlo do ponovnog povišenja jetrenih transaminaza, što ukazuje na povezanost s fingolimodom. U kliničkim ispitivanjima povišenja transaminaza javljalo se u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja, iako ih se većina javila tijekom prvih 12 mjeseci. Razine transaminaza u serumu vratile su se na normalne vrijednosti unutar približno 2 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Fingolimod nije bio ispitan u bolesnika s postojećim teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) i ne smije se koristiti u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda potrebno je odgoditi početak terapije u bolesnika s aktivnim virusnim hepatitisom dok ne dođe do remisije.

Prije početka terapije potreban je recentan (tj. ne stariji od 6 mjeseci) nalaz razine transaminaza i bilirubina. U odsutnosti kliničkih simptoma, jetrene transaminaze i serumski bilirubin treba pratiti u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu terapije te periodički nakon toga do 2 mjeseca nakon prestanka primjene fingolimoda. U nedostatku kliničkih simptoma, ako su jetrene transaminaze više od 3, ali manje od 5 puta više od GGN bez povećanja serumskog bilirubina, potrebno je uspostaviti češće praćenje, uključujući mjerenje serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP) kako bi se utvrdilo hoće li doći do daljnjih povećanja i kako bi se utvrdilo je li prisutna neka druga etiologija poremećaja funkcije jetre. Ako su jetrene transaminaze najmanje 5 puta više od GGN ili najmanje 3 puta više od GGN uz bilo kakvo povećanje serumskog bilirubina, potrebno je prekinuti primjenu lijeka. Potrebno je nastaviti s nadzorom funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), može se ponovno početi s primjenom fingolimod na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.

Kod bolesnika koji razviju simptome koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, poput neobjašnjive mučnine, povraćanja, bolova u trbuhu, umora, anoreksije ili žutice i/ili tamne mokraće, potrebno je smjesta provjeriti jetrene enzime i bilirubin i prekinuti liječenje ako se potvrdi značajno oštećenje funkcije jetre.

Liječenje se ne smije nastaviti osim ako se utvrdi neka druga vjerojatna etiologija za znakove i simptome oštećenja funkcije jetre.

Iako nema podataka prema kojima bi se utvrdilo da bolesnici s prethodnom bolešću jetre imaju povećan rizik nastanka poremećene funkcije jetre tijekom primjene fingolimoda, treba biti oprezan pri upotrebi lijeka u bolesnika sa značajnom bolešću jetre u anamnezi.

Učinci na krvni tlak

Bolesnici s hipertenzijom koja nije regulirana lijekovima bili su isključeni iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet te se za bolesnike s nereguliranom hipertenzijom indicira poseban oprez ukoliko se liječe lijekom Fingolimod Mylan.

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze (MS), bolesnici liječeni s 0,5 mg fingolimoda imali su prosječno povećanje sistoličkog tlaka od približno 3 mmHg, a dijastoličkog približno 1 mmHg, što je prvi put uočeno približno mjesec dana nakon početka terapije, a trajalo je s nastavkom liječenja. U dvogodišnjem placebo kontroliranom ispitivanju hipertenzija je bila prijavljena kao štetan događaj u 6,5 % bolesnika liječenih s 0,5 mg fingolimoda te u 3,3 % bolesnika liječenih placebo. Stoga je potrebno redovito pratiti krvni tlak za vrijeme liječenja.

Učinci na dišni sustav

Za vrijeme liječenja fingolimodom bila su zamijećena manja, o dozi ovisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena (FEV₁) i difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid (DLCO), koja su počela u prvom mjesecu liječenja i nakon toga ostala stabilna. Lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom respiratornom bolešću, plućnom fibrozom i kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (vidjeti dio 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) zabilježeni su uz dozu od 0,5 mg u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni simptomi uključuju iznenadni nastup teške glavobolje, mučninu, povraćanje, promjenu mentalnog stanja, smetnje u vidu i napadaje. Simptomi PRES-a obično su reverzibilni ali mogu se razviti u ishemijski moždani udar ili moždano krvarenje. Odgađanje dijagnoze i liječenja može dovesti do trajnih neuroloških posljedica. Ako se sumnja na PRES, liječenje lijekom Fingolimod Mylan treba prekinuti.

Prethodno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim terapijama

Nisu provedena ispitivanja za ocjenjivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene fingolimoda kada se bolesnici prebacuju s liječenja teriflunomidom, dimetilfumaratom ili alemtuzumabom na liječenje fingolimodom. Kada se bolesnici prebacuju s neke druge terapije koja modificira tijek bolesti na fingolimod, moraju se razmotriti poluvijek eliminacije i način djelovanja te druge terapije da bi se izbjegao aditivni imunološki učinak te istovremeno minimizirao rizik od ponovne aktivacije bolesti. Preporučuje se učiniti KKS prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan kako bi se utvrdilo jesu li se imunološki učinci prethodne terapije (tj. citopenija) povukli.

Liječenje lijekom Fingolimod Mylan općenito se može započeti odmah nakon prekida uzimanja interferona ili glatirameracetata.

Za dimetilfumarat razdoblje ispiranja mora biti dostatno za oporavak KKS-a prije nego što započne liječenje.

Zbog dugog poluvijeka eliminacije natalizumaba, eliminacija obično traje do 2-3 mjeseca nakon prekida primjene. Teriflunomid se također sporo eliminira iz plazme. Bez postupka ubrzane eliminacije klirens teriflunomida iz plazme može trajati od nekoliko mjeseci do 2 godine. Preporučuje se postupak ubrzane eliminacije kako je definiran u sažetku opisa svojstava lijeka za teriflunomid, u suprotnom razdoblje ispiranja ne smije biti kraće od 3,5 mjeseca. Potreban je oprez oko potencijalnih istodobnih imunoloških učinaka kada se bolesnici prebacuju s natalizumaba ili teriflunomida na fingolimod.

Alemtuzumab ima snažne i produljene imunosupresivne učinke. Budući da je stvarno trajanje tih učinaka nepoznato, ne preporučuje se započeti liječenje fingolimodom nakon alemtuzumaba, osim ako koristi takvog liječenja očito premašuju rizike za pojedinog bolesnika.

Odluku o primjeni produljene istodobne terapije kortikosteroidima treba donijeti nakon pažljivog razmatranja.

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP450

Kombinaciju fingolimoda i snažnih induktora CYP450 potrebno je oprezno primjenjivati. Istodobna primjena s gospinom travom (*Hypericum perforatum*) se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Zloćudne bolesti

Kožne zloćudne bolesti

U bolesnika koji primaju fingolimod prijavljeni su slučajevi bazocelularnog karcinoma i drugih kožnih neoplazmi, uključujući maligni melanom, karcinom pločastih stanica, Kaposijev sarkom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pomno pratiti pojavu kožnih lezija, te se preporučuje provesti pregled kože na početku uzimanja lijeka, a zatim svakih 6 do 12 mjeseci prema kliničkoj prosudbi. Ako se otkriju sumnjive lezije, bolesnika treba uputiti dermatologu.

Budući da postoji potencijalni rizik od malignih izraslina kože, bolesnike liječene fingolimodom potrebno je upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svjetlosti bez zaštite. Ovi bolesnici ne smiju primiti istodobnu fototerapiju s UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju

Limfomi

Bilo je slučajeva limfoma u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Prijavljeni slučajevi bili su heterogeni po prirodi, uglavnom ne-Hodgkinovi limfomi, uključujući i limfome B stanica i T stanica. Zabilježeni su slučajevi kožnog T staničnog limfoma (fungoidna mikoza). Zabilježen je i slučaj limfoma B stanica pozitivnog na Epstein-Barr virus (EBV) koji je završio smrću. Ako se sumnja na limfom, liječenje treba prekinuti.

Žene reproduktivne dobi

Zbog rizika za fetus fingolimod je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja žene reproduktivne dobi moraju biti informirane o riziku za fetus, moraju imati negativan rezultat testa za trudnoću i moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 2 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6 te informacije koje sadrže edukacijski materijali).

Tumefaktivne lezije

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi tumefaktivnih lezija povezanih s relapsom multiple skleroze. U slučaju teških relapsa potrebno je napraviti snimku mozga magnetskom rezonancijom (MRI) kako bi se isključile tumefaktivne lezije. Liječnik treba razmotriti prestanak liječenja od slučaja do slučaja uzimajući u obzir individualne koristi i rizike.

Povratak aktivnosti bolesti (povratni tj. rebound učinak) nakon prekida primjene fingolimoda

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su zabilježena teška pogoršanja bolesti u nekih bolesnika koji su prestali uzimati fingolimod. To se općenito uočilo unutar 12 tjedana nakon prekida primjene fingolimoda, ali je također prijavljeno i do 24 tjedna nakon prekida primjene fingolimoda. Stoga je kod prekida liječenja potreban oprez. Ako se smatra da je prekid liječenja fingolimodom neophodan, potrebno je uzeti u obzir mogućnost ponovnog javljanja iznimno visoke aktivnosti bolesti i bolesnike treba pratiti u pogledu relevantnih znakova i simptoma te po potrebi započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti Prekid terapije).

Prekid terapije

Ako postoji odluka da se prekine liječenje lijekom Fingolimod Mylan, potrebno je šestotjedno razdoblje bez terapije, na temelju poluvijeka, da bi se fingolimod uklonio iz cirkulacije (vidjeti dio 5.2). Broj limfocita u većine se bolesnika progresivno vraća u normalni raspon u roku od 1 do 2 mjeseca nakon prekida terapije (vidjeti dio 5.1), iako potpuni oporavak u nekih bolesnika može potrajati puno duže. Početak liječenja nekim drugim lijekom tijekom ovog razdoblja imat će za posljedicu istodobnu ekspoziciju fingolimodu. Upotreba imunosupresiva ubrzo nakon prekida terapije lijekom Fingolimod Mylan mogla bi dovesti do aditivnog učinka na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

Nakon prestanka uzimanja fingolimoda zbog pojave PML-a, preporučuje se nadzirati bolesnike zbog razvoja upalnog sindroma imunološke rekonstitucije (PML-IRIS) (vidjeti Progresivna multifokalna leukoencefalopatija iznad).

Prilikom prekida liječenja fingolimodom oprez je potreban i zbog rizika od povratnog učinka (vidjeti Povratak aktivnosti bolesti (povratni tj. *rebound* učinak) nakon prekida primjene fingolimoda iznad). Ako se prekid liječenja lijekom Fingolimod Mylan smatra neophodnim, tijekom tog vremena u bolesnika je potrebno pratiti relevantne znakove mogućeg povratnog učinka.

Utjecaj na serološke pretrage

Budući da fingolimod smanjuje broj limfocita u krvi putem preraspodjele u sekundarnim limfoidnim organima, broj limfocita u perifernoj krvi ne može se koristiti za procjenu stanja pojedinačne podskupine limfocita bolesnika liječenog lijekom Fingolimod Mylan. Za laboratorijske pretrage koje uključuju korištenje cirkulirajućih mononuklearnih stanica potrebna je veća količina krvi zbog smanjenja broja cirkulirajućih limfocita.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika sličan je onom u odraslih i stoga upozorenja i mjere opreza za odrasle također vrijede i za pedijatrijske bolesnike.

Posebno treba paziti na sljedeće kad se lijek Fingolimod Mylan propisuje pedijatrijskim bolesnicima:

- Potrebno se pridržavati mjera opreza kod primjene prve doze (vidjeti Bradikardija u prethodnom tekstu). Iste mjere predostrožnosti kao i za prvu dozu preporučuju se u bolesnika koji se prebacuju s doze od 0,25 mg dnevno na 0,5 mg dnevno.
- U kontroliranom pedijatrijskom ispitivanju D2311 prijavljeni su slučajevi napadaja, anksioznosti, depresivnog raspoloženja i depresije s višom incidencijom u bolesnika liječenih fingolimodom u usporedbi s bolesnicima liječenima interferonom beta-1a. Potreban je oprez u ovoj podskupini populacije (vidjeti Pedijatrijska populacija u dijelu 4.8).
- Zabilježena su blaga izolirana povišenja bilirubina u pedijatrijskih bolesnika koji uzimaju fingolimod.
- Preporučuje se da pedijatrijski bolesnici dovrše sva cijepljenja u skladu s trenutnim smjernicama za imunizaciju prije započinjanja liječenja lijekom Fingolimod Mylan (vidjeti Infekcije iznad).
- Dostupni su vrlo ograničeni podaci u djece između 10-12 godina, tjelesne težine manje od 40 kg ili stupanja razvoja po Tanneru < 2 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Potreban je oprez u ovim podskupinama zbog vrlo ograničenog znanja dostupnog iz kliničkog ispitivanja.
- Podaci o sigurnosti dugoročne primjene u pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapija antineoplastičima, imunomodulatorima ili imunosupresivima

Liječenje antineoplastičima, imunomodulatorima ili imunosupresivima ne smije se provoditi istodobno s ovim lijekom zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Potreban je oprez i kod prebacivanja bolesnika s dugodjelujućih terapija s imunološkim učincima kao što su natalizumab, teriflunomid ili mitoksantron (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze istodobno liječenje relapsa kratkotrajnom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano s povećanom stopom infekcija.

Cijepljenje

Tijekom i do dva mjeseca nakon terapije lijekom Fingolimod Mylan cijepljenje bi moglo biti manje učinkovito. Primjena živih atenuiranih cjepiva može predstavljati rizik za razvoj infekcije pa je zbog toga treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Lijekovi koji izazivaju bradikardiju

Fingolimod je bio ispitivan u kombinaciji s atenololom i diltiazemom. Kada se fingolimod upotrebljavao s atenololom u ispitivanju interakcija u zdravih dobrovoljaca, došlo je do dodatnog smanjenja srčane frekvencije za 15 % na početku liječenja fingolimodom, a taj učinak nije bio zamijećen s diltiazemom. Ne smije se započinjati liječenje lijekom Fingolimod Mylan u bolesnika koji primaju beta blokatore ili druge lijekove koji bi mogli usporiti srčanu frekvenciju, kao što su antiaritmici klase Ia i III, blokatori kalcijevih kanala (poput verapamila ili diltiazema), ivabradin, digoksin, antikolinesteraze ili pilokarpin, zbog mogućih aditivnih učinaka na srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se u takvih bolesnika razmatra liječenje ovim lijekom, treba zatražiti savjet kardiologa oko prebacivanja na lijekove koji ne snižavaju srčanu frekvenciju ili oko odgovarajućeg praćenja za početak liječenja, pri čemu se preporučuje barem praćenje preko noći, ako se ne može prekinuti uzimanje lijeka koji snižava srčanu frekvenciju.

Farmakokinetičke interakcije – utjecaj drugih lijekova na fingolimod

Fingolimod se metabolizira uglavnom putem CYP4F2. Drugi enzimi poput CYP3A4 također mogu doprinijeti njegovom metabolizmu, osobito u slučaju snažne indukcije CYP3A4. Ne očekuje se da bi potentni inhibitori transportnih proteina utjecali na bioraspoloživost fingolimoda. Istodobna primjena fingolimoda s ketokonazolom dovela je do povećanja ekspozicije (AUC) fingolimodu i fingolimodfosfatu od 1,7 puta inhibicijom CYP4F2. Potrebno je postupiti oprezno kod primjene lijekova koji mogu inhibirati CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, neki makrolidi poput klaritromicina ili telitromicina).

Istodobna primjena karbamazepina 600 mg dvaput na dan u stanju dinamičke ravnoteže i jednokratne doze fingolimoda 2 mg smanjila je AUC fingolimoda i njegovog metabolita za otprilike 40 %. Drugi snažni induktori enzima CYP3A4, primjerice rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz i gospina trava mogu smanjiti AUC fingolimoda i njegovog metabolita barem do te mjere. Budući da bi to potencijalno moglo narušiti djelotvornost, potreban je oprez kod njihove istodobne primjene. Istodobna primjena s gospinom travom se, međutim, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije – utjecaj fingolimoda na druge lijekove

Malo je vjerojatno da bi fingolimod stupao u interakcije s lijekovima koji se uglavnom metaboliziraju putem enzima CYP450 ili sa supstratima glavnih transportnih proteina.

Istodobna primjena fingolimoda s ciklosporinom nije uzrokovala nikakvu promjenu u ekspoziciji ciklosporinu ili fingolimodu. Stoga se ne očekuje da bi fingolimod promijenio farmakokinetiku lijekova koji su supstrati CYP3A4

Istodobna primjena fingolimoda s oralnim kontraceptivima (etinilestradiolom i levonorgestrelom) nije uzrokovala nikakvu promjenu u ekspoziciji oralnom kontraceptivu. Nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, međutim, ne očekuje se da bi fingolimod mogao imati učinak na ekspoziciju tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u žena

Fingolimod je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Stoga, prije početka liječenja u žena reproduktivne dobi mora se imati negativan rezultat testa za trudnoću te je potrebno osigurati savjetovanje o ozbiljnom riziku za fetus. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja te tijekom 2 mjeseca nakon prekida liječenja fingolimodom, budući da po završetku liječenja treba približno 2 mjeseca da se fingolimod eliminira iz tijela (vidjeti dio 4.4).

Specifične mjere su također uključene i u informativni paket za liječnike. Te se mjere moraju primijeniti prije nego što je fingolimod propisan bolesnici te tijekom liječenja.

Kad se prekida liječenje fingolimodom zbog planiranja trudnoće, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Na temelju iskustva u ljudi, podaci iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da je fingolimod povezan s dvostruko povećanim rizikom od većih kongenitalnih malformacija kad se koristi tijekom trudnoće u usporedbi sa stopom uočenom u općoj populaciji (2-3 %; EUROCAT).

Sljedeće veće malformacije bile su najčešće prijavljene:

- urođena bolest srca kao što su atrijski i ventrikularni septalni defekt, Fallotova tetralogija
- bubrežni poremećaji
- mišićno-koštani poremećaji

Nema podataka o učincima fingolimoda na trudove i porod.

Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući i gubitak fetusa i oštećenja funkcije organa, osobito perzistirajući *truncus arteriosus* i ventrikularni septalni defekt (vidjeti dio 5.3). Nadalje, zna se da je receptor na koji fingolimod djeluje (receptor za sfingozin 1-fosfat) uključen u razvoj krvnih žila tijekom embriogeneze.

Posljedično, fingolimod je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Potrebno je prekinuti primjenu fingolimoda 2 mjeseca prije planiranja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Ako žena zatrudni za vrijeme liječenja, primjena fingolimoda mora se prekinuti. Potrebno je dati medicinski savjet u vezi s rizikom od štetnih učinaka na fetus koji su povezani s liječenjem i potrebno je provesti ultrazvučne preglede.

Dojenje

Fingolimod se izlučuje u mlijeku životinja kod kojih je primjenjivan za vrijeme laktacije (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava na fingolimod u dojenčadi, žene koje uzimaju Fingolimod Mylan ne smiju dojiti.

Plodnost

Podaci iz pretkliničkih ispitivanja ne ukazuju na to da bi fingolimod mogao biti povezan s povećanim rizikom od smanjene plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fingolimod ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, povremeno se mogu javiti omaglica ili pospanost kada se započinje liječenje. Na početku liječenja lijekom Fingolimod Mylan preporučuje se promatrati bolesnike kroz razdoblje od 6 sati (vidjeti dio 4.4, Bradikardija).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (incidencija ≥ 10 %) za dozu od 0,5 mg bile se glavobolja (24,5 %), povišenje jetrenih enzima (15,2 %), proljev (12,6 %), kašalj (12,3 %), gripa (11,4 %), sinusitis (10,9 %) i bol u leđima (10,0 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima te nuspojave proizašle iz spontanijih prijava slučajeva ili slučajeva iz literature u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u nastavku. Učestalosti su definirane prema sljedećoj podjeli: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem redoslijedu po ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Gripa
	Sinusitis
Često	Infekcije herpes virusom
	Bronhitis
	<i>Tinea versicolor</i>
Manje često	Upala pluća
Nepoznato	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)**
	Kriptokokne infekcije**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorevine (uključujući ciste i polipe)	
Često	Bazocelularni karcinom
Manje često	Maligni melanom****
Rijetko	Limfom***
	Karcinom pločastih stanica****
Vrlo rijetko	Kaposijev sarkom****
Nepoznato	Karcinom Merkelovih stanica***
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	Limfopenija
	Leukopenija
Manje često	Trombocitopenija
Nepoznato	Autoimuna hemolitička anemija***
	Periferni edem***
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip, urtikariju i angioedem nakon početka liječenja***
	Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (IRIS)**
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Depresija
Manje često	Depresivno raspoloženje

Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Omaglica
	Migrena
Manje često	Napadaj
Rijetko	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*
Nepoznato	Teška pogoršanja bolesti nakon prekida primjene fingolimoda***
Poremećaji oka	
Često	Zamućen vid
Manje često	Makularni edem
Srčani poremećaji	
Često	Bradikardija
	Atrioventrikularni blok
Vrlo rijetko	Inverzija T-vala***
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Kašalj
Često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Proljev
Manje često	Mučnina***
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Akutno zatajenje jetre***
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Ekcem
	Alopecija
	Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Bol u leđima
Često	Mialgija
	Artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Astenija
Pretrage	
Vrlo često	Povišenje jetrenih enzima (povišeni alanin transaminaza, gama glutamil transferaza, aspartat transaminaza)
Često	Smanjena tjelesna težina***
	Povišeni trigliceridi u krvi
Manje često	Smanjeni broj neutrofila
* Kategorija učestalosti temeljila se na procijenjenoj izloženosti otprilike 10 000 bolesnika fingolimodu u svim kliničkim ispitivanjima. ** PML, IRIS i kriptokokne infekcije (uključujući slučajeve kriptokoknog meningitisa) zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4). *** Nuspojave prema spontanijim prijavama i literaturi. **** Kategorija učestalosti i ocjena rizika temeljile su se na procjeni izloženosti više od 24 000 bolesnika fingolimodu 0,5 mg u svim kliničkim ispitivanjima.	

Opis izabranih nuspojava

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze ukupna stopa infekcija (65,1 %) pri dozi od 0,5 mg bila je slična kao i u skupini koja je primala placebo. Međutim, infekcije donjih dišnih puteva, prvenstveno bronhitis te u manjoj mjeri infekcija herpesom i upala pluća, bile su češće u bolesnika liječenih fingolimodom.

Neki slučajevi diseminirane infekcije herpesom, uključujući i smrtno slučajeve, zabilježeni su čak i uz dozu od 0,5 mg.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi infekcija oportunističkim virusnim (npr. virusom varicella-zoster [VZV], virusom John Cunningham [JVC] koji uzrokuje progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, virusom herpes simpleks [HSV]), gljivičnim (npr. kriptokokima, uključujući kriptokokni meningitis) ili bakterijskim (npr. atipičnom mikobakterijom) patogenima, od koji su neke bile fatalne (vidjeti dio 4.4).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su HPV infekcije, uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om tijekom liječenja fingolimodom (vidjeti dio 4.4). Zbog imunosupresivnih svojstava fingolimoda potrebno je razmotriti cijepljenje protiv HPV-a prije započinjanja liječenja fingolimodom uzimajući u obzir preporuke za cijepljenje. Preporučuje se probir na rak, uključujući PAPA test, prema standardu medicinske skrbi.

Makularni edem

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze makularni edem pojavio se u 0,5 % bolesnika liječenih preporučenom dozom od 0,5 mg te u 1,1 % bolesnika liječenih višom dozom od 1,25 mg. Većina slučajeva dogodila se u roku od prva 3-4 mjeseca liječenja. Neki su bolesnici imali zamućen vid ili smanjenu vidnu oštrinu, ali drugi su slučajevi bili asimptomatski i dijagnosticirani na redovitom oftalmološkom pregledu. Makularni edem uglavnom se poboljšao ili povukao spontano nakon prekida liječenja. Rizik od ponovne pojave nakon ponovne primjene lijeka nije bio ocijenjen.

Incidencija makularnog edema povećana je u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s uveitisom u anamnezi (17 % u onih koji su ranije imali uveitis, u odnosu na 0,6 % u onih koji nisu ranije imali uveitis). Fingolimod nije bio ispitan u bolesnika oboljelih od multiple skleroze s istodobno prisutnim dijabetesom mellitusom, koja je povezana s povećanim rizikom od makularnog edema (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s transplantiranim bubregom, u koja su bili uključeni bolesnici oboljeli od dijabetesa mellitusa, liječenje fingolimodom u dozama od 2,5 mg i 5 mg dovelo je do dvostrukog povećanja incidencije makularnog edema.

Bradikardija

Početak liječenja rezultira prolaznim smanjenjem srčane frekvencije, a može biti povezan i s produljenim atrioventrikularnim provođenjem. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze maksimalno sniženje srčane frekvencije bilo je uočeno unutar 6 sati od početka terapije, uz usporenu srednju vrijednost srčane frekvencije od 12-13 otkucaja u minuti kod fingolimoda 0,5 mg. Srčana frekvencija ispod 40 otkucaja u minuti u odraslih te ispod 50 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika bila je rijetko uočena u bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg. Prosječna srčana frekvencija se vratila prema početnoj vrijednosti unutar mjesec dana kronične terapije. Bradikardija je općenito bila asimptomatska, ali neki su bolesnici osjetili blage do umjerene simptome, uključujući hipotenziju, omaglicu, umor i/ili palpitacije, a koji su se povukli unutar prva 24 sata od početka terapije (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze atrioventrikularni blok prvog stupnja (produljeni PR interval u elektrokardiogramu) bio je uočen nakon početka terapije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima u odraslih pojavio se u 4,7 % bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg, u 2,8 % bolesnika koji su primali intramuskularni interferon beta-1a te u 1,6 % bolesnika koji su primali placebo. Atrioventrikularni blok drugog stupnja bio je uočen u manje od 0,2 % odraslih bolesnika koji su primali fingolimod 0,5 mg. Nakon stavljanja lijeka u promet, tijekom

6-satnog razdoblja praćenja nakon prve doze fingolimoda uočeni su izolirani slučajevi prolaznog potpunog AV bloka koji se spontano povukao. Bolesnici su se spontano oporavili. Poremećaji u provođenju uočeni kako u kliničkim ispitivanjima tako i nakon stavljanja lijeka u promet obično su bili prolazni, asimptomatski i povukli su se unutar prva 24 sata od početka liječenja. Iako kod većine bolesnika nije bila potrebna liječnička intervencija, jedan je bolesnik koji je uzimao fingolimod 0,5 mg primio izoprenalin zbog asimptomatskog atrioventrikularnog bloka drugog stupnja tipa Mobitz I.

Nakon stavljanja lijeka u promet, unutar 24 sata od prve doze javili su se izolirani događaji odgođenog nastupa, koji su uključivali prolaznu asistoliju i neobjašnjenu smrt. Ti su slučajevi nejasni zbog konkomitatnih lijekova i/ili bolesti koja je od ranije postojala. Povezanost tih događaja s fingolimodom nije sigurna.

Krvni tlak

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze fingolimod 0,5 mg je bio povezan s prosječnim povišenjem sistoličkog tlaka od približno 3 mmHg te dijastoličkog tlaka od približno 1 mmHg, koje se pojavilo približno mjesec dana nakon početka liječenja. To je povišenje trajalo i s nastavkom liječenja. Hipertenzija je bila prijavljena u 6,5 % bolesnika koji su primali fingolimod od 0,5 mg i u 3,3 % bolesnika koji su primali placebo. Nakon stavljanja lijeka u promet, unutar prvog mjeseca od početka liječenja te prvog dana liječenja, bilo je prijavljenih slučajeva hipertenzije koji mogu zahtijevati liječenje antihipertenzivima ili prekid uzimanja fingolimoda (vidjeti također dio 4.4, Učinci na krvni tlak).

Jetrena funkcija

Povišenje razine jetrenih enzima zabilježeno je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika oboljelih od multiple skleroze liječenih fingolimodom. U kliničkim ispitivanjima u 8,0 % odnosno 1,8 % odraslih bolesnika liječenih fingolimodom 0,5 mg pojavilo se asimptomatsko povišenje razine ALT u serumu od $\geq 3 \times$ GGN (gornje granice normale), odnosno $\geq 5 \times$ GGN. Nakon ponovne primjene u nekih je bolesnika došlo do ponovnog povišenja jetrenih transaminaza, što ukazuje na povezanost s lijekom. U kliničkim ispitivanjima povišenja transaminaza događala su se u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, iako se većina dogodila tijekom prvih 12 mjeseci liječenja. Razine ALT vratile su se na normalu unutar približno 2 mjeseca nakon prekida liječenja. U malog broja bolesnika ($N = 10$ na 1,25 mg i $N = 2$ na 0,5 mg) kod kojih je došlo do povišenja ALT $\geq 5 \times$ GGN, a koji su nastavili liječenje fingolimodom, razine ALT vratile su se u normalu unutar približno 5 mjeseci (vidjeti također dio 4.4, Funkcija jetre)

Poremećaji živčanog sustava

U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika liječenih fingolimodom u višim dozama (1,25 ili 5,0 mg) javili su se rijetki događaji koji uključuju živčani sustav, uključujući ishemijske i hemoragijske moždane udare i atipične neurološke poremećaje kao što su događaji nalik akutnom diseminiranom encefalomijelitisu (ADEM).

Uz primjenu fingolimoda, u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi napadaja, uključujući *status epilepticus*.

Krvožilni poremećaji

Pojavili su se rijetki slučajevi periferne arterijske okluzivne bolesti u bolesnika liječenih fingolimodom u višim dozama (1,25 mg).

Dišni sustav

Manja, o dozi ovisna smanjenja vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena (FEV_1) i difuzijskog kapaciteta pluća za ugljični monoksid (DLCO) bila su zamijećena kod primjene fingolimoda u prvom mjesecu liječenja, nakon čega su ostala stabilna. U 24. mjesecu, smanjenje od početnih vrijednosti u postotku predviđenog FEV_1 iznosilo je 2,7 % za fingolimod 0,5 mg te 1,2 % za placebo, a nakon prekida liječenja više nije bilo te razlike. Za DLCO, smanjenje u 24. mjesecu iznosilo je 3,3 % za fingolimod 0,5 mg i 2,7 % za placebo (vidjeti također dio 4.4, Učinci na dišni sustav).

Limfomi

Bilo je slučajeva limfoma različitih vrsta, u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući i slučaj limfoma B-stanica pozitivnog na Epstein-Barr virus (EBV) koji je završio smrću. Incidencija slučajeva ne-Hodgkinovog limfoma (B-stanica i T-stanica) bila je veća u kliničkim ispitivanjima od očekivane incidencije u općoj populaciji. Zabilježeni su i slučajevi limfoma T-stanica u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući slučajeve kožnog T-staničnog limfoma (fungoidna mikoza) (vidjeti također dio 4.4, Zloćudne bolesti).

Hemofagocitni sindrom

Vrlo rijetki slučajevi hemofagocitnog sindroma (HFS) sa smrtnim ishodom zabilježeni su u bolesnika liječenih fingolimodom u prisustvu infekcije. HPS je rijetka bolest koja se može javiti uz infekcije, imunosupresiju i razne autoimune bolesti.

Pedijatrijska populacija

U kontroliranom pedijatrijskom ispitivanju D2311 (vidjeti dio 5.1) sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (10 do ispod 18 godina starosti) koji su primali 0,25 mg ili 0,5 mg fingolimoda dnevno ukupno je bio sličan onom u odraslih bolesnika. Ipak, u ispitivanju je uočeno više neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. U ovoj podskupini potreban je oprez zbog vrlo ograničenog znanja dostupnog iz kliničkog ispitivanja.

U pedijatrijskom ispitivanju napadaji su prijavljeni u 5,6 % bolesnika liječenih fingolimodom te u 0,9 % bolesnika liječenih interferonom beta-1a.

Poznato je da se depresija i anksioznost javljaju s povećanom učestalošću u populaciji oboljeloj od multiple skleroze. Depresija i anksioznost također su prijavljene u pedijatrijskih bolesnika liječenih fingolimodom.

Zabilježena su blaga izolirana povišenja bilirubina u pedijatrijskih bolesnika koji uzimaju fingolimod.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Pojedinačne doze do 80 puta veće od preporučene doze (0,5 mg) zdravi odrasli dobrovoljci su dobro podnosili. Pri 40 mg, 5 od 6 ispitanika prijavilo je blago stezanje ili osjećaj nelagode u prsištu, koja je bila klinički u skladu s reaktivnošću malih dišnih puteva.

Fingolimod može izazvati bradikardiju na početku liječenja. Usporavanje srčane frekvencije obično započinje u roku od jednog sata od prve doze, a maksimum doseže u roku od 6 sati. Negativni kronotropni učinak fingolimoda traje i nakon 6 sati i progresivno se ublažava tijekom narednih dana liječenja (vidjeti dio 4.4 za pojedinosti). Bilo je izvješća o usporenom atrioventrikularnom provođenju, s izoliranim slučajevima prolaznog potpunog AV bloka koji se spontano povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako prekomjerna doza predstavlja prvo izlaganje lijeku Fingolimod Mylan, važno je pratiti bolesnike kontinuiranim („u stvarnom vremenu“) EKG-om i mjerenjima srčane frekvencije i krvnog tlaka svakog sata, najmanje tijekom prvih 6 sati (vidjeti dio 4.4).

Uz to, ako je nakon 6 sati srčana frekvencija < 45 otkucaja u min u odraslih, < 55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina ili < 60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina do ispod 12 godina ili ako EKG 6 sati nakon prve doze pokazuje AV blok drugog

ili višeg stupnja, odnosno ako pokazuje QTc interval ≥ 500 ms, praćenje treba produžiti barem preko noći i do povlačenja simptoma. Pojava AV bloka trećeg stupnja u bilo kojem trenutku također je povod za produženo praćenje, uključujući i praćenje preko noći.

Niti dijaliza ni plazmafereza ne dovode do uklanjanja fingolimoda iz tijela

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AE01

Mehanizam djelovanja

Fingolimod je modulator sfingozin 1-fosfat receptora. Fingolimod se metabolizira pomoću sfingozin kinaze u aktivni metabolit fingolimodfosfat. Fingolimodfosfat se pri niskim nanomolarnim koncentracijama veže za sfingozin 1-fosfat (S1P) receptor 1 smješten na limfocitima te lako prelazi krvno-moždanu barijeru da bi se vezao za S1P receptor 1 smješten na živčanim stanicama u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Djelujući kao funkcionalni antagonist receptora S1P na limfocitima, fingolimodfosfat blokira sposobnost limfocita da napuste limfne čvorove te tako dovodi do preraspodjele, a ne do deplecije limfocita. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da ova preraspodjela smanjuje infiltraciju patogenih limfocita, uključujući pro-upalne Th17 stanice u SŽS, gdje bi one bile uključene u razvoj upale živaca i oštećenje živčanog tkiva. Ispitivanja provedena na životinjama i *in vitro* pokusi ukazuju na to da bi fingolimod mogao djelovati i putem interakcije s S1P receptorima na živčanim stanicama.

Farmakodinamički učinci

U roku od 4 do 6 sati nakon prve doze fingolimoda od 0,5 mg, broj limfocita se smanjuje na približno 75 % od početne vrijednosti u perifernoj krvi. Uz nastavak svakodnevnog doziranja broj limfocita nastavlja se smanjivati tijekom razdoblja od dva tjedna te se postiže minimalni broj od približno 500 stanica po mikrolitru ili približno 30 % od početne vrijednosti. Osamnaest posto bolesnika postiglo je minimalan broj od manje od 200 stanica po mikrolitru barem u jednom navratu. Niski broj limfocita održava se kroničnim dnevnim doziranjem. Većina T i B limfocita redovito putuje kroz limfoidne organe i fingolimod uglavnom utječe na te stanice. Približno 15-20 % T limfocita ima fenotip efektorskih memorijskih stanica, koje su važne za periferni imunološki nadzor. Budući da ta podskupina limfocita obično ne putuje u limfoidne organe, fingolimod na njih ne utječe. Povećanje broja perifernih limfocita vidljivo je unutar nekoliko dana nakon prestanka terapije fingolimodom i normalne se vrijednosti obično dosežu unutar mjesec do dva. Kronično doziranje fingolimodom dovodi do blagog smanjenja u broju neutrofila na približno 80 % od početne vrijednosti. Fingolimod ne utječe na monocite.

Fingolimod uzrokuje prolazno sniženje srčane frekvencije i usporenje atrioventrikularnog provođenja na početku terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Maksimalno sniženje srčane frekvencije vidi se unutar 6 sati nakon uzimanja doze, pri čemu se 70 % negativnog kronotropnog učinka postiže prvog dana. S nastavkom primjene srčana frekvencija se vraća na početnu vrijednost unutar mjesec dana. Sniženje srčane frekvencije uzrokovano fingolimodom može se liječiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina. Pokazalo se i da inhalirani salmeterol ima skromni pozitivni kronotropni učinak. U početku terapije fingolimodom dolazi do povećanja broja preuranjenih atrijskih kontrakcija, ali nema povećane stope fibrilacije / undulacije atrijske, ventrikularnih aritmija ili ektopije. Terapija fingolimodom nije povezana sa smanjenjem minutnog volumena srca. Fingolimod ne utječe na odgovor srca na podražaj autonomnog živčanog sustava, uključujući varijacije srčane frekvencije tijekom dana i odgovor na tjelovježbu.

S1P4 bi mogao djelomično doprinosti učinku, ali nije glavni receptor odgovoran za limfoidnu depleciju. Mehanizam djelovanja bradikardije i vazokonstrikcije ispitan je također *in vitro* u

zamoraca i izoliranoj aorti i koronarnoj arteriji kunića. Zaključeno je da bi bradikardija mogla biti posredovana prvenstveno aktivacijom ulazno-ispravljačkog kalijevog kanala (engl. *inward-rectifying potassium channel*) ili ulazno-ispravljačkog K⁺ kanala aktiviranog G-proteinom (engl. *G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel*) (IKACh / GIRK) te se čini da je vazokonstrikcija posredovana Rho kinazom i mehanizmom koji ovisi o kalciju.

Terapija fingolimodom s jednom ili višekratnim dozama od 0,5 i 1,25 mg kroz dva tjedna nije povezana s uočljivim povećanjem u otporu dišnih puteva mjereno s FEV₁ i forsiranim ekspiracijskim protokom (FEF) 25-75. Međutim, jednokratne doze fingolimoda ≥ 5 mg (10 puta veće od preporučene doze) povezane su s povećanjem otpora u dišnim putovima ovisnim o dozi. Terapija fingolimodom s višekratnim dozama od 0,5, 1,25 ili 5 mg nije povezana s poremećenom oksigenacijom ili desaturacijom kisikom uz tjelovježbu ili povećanjem reaktivnosti dišnih putova na metakolin. Ispitanici koji primaju terapiju fingolimodom imaju normalan bronhodilatacijski odgovor na inhalirane beta-agoniste.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost fingolimoda dokazana je u dva ispitivanja u kojima su se ocjenjivale doze fingolimoda od 0,5 mg i 1,25 mg jednom dnevno u odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS). Oba su ispitivanja uključivala odrasle bolesnike koji su doživjeli ≥ 2 relapsa u prethodne 2 godine ili ≥ 1 relapsa tijekom prethodne godine. Zbroj bodova na proširenoj ljestvici statusa onesposobljenosti (EDSS; od engl. *Expanded Disability Status Score*) iznosio je između 0 i 5,5. Treće ispitivanje koje je bilo usmjereno na istu odraslu bolesničku populaciju dovršeno je nakon registracije fingolimoda.

Ispitivanje D2301 (FREEDOMS) bilo je dvogodišnje randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III provedeno na 1272 bolesnika (n = 425 na 0,5 mg, 429 na 1,25 mg, 418 na placebo). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 37 godina, trajanje bolesti 6,7 godina te EDSS 2,0. Rezultati su prikazani u Tablici 1. Nije bilo značajnih razlika između doze od 0,5 mg i doze od 1,25 mg s obzirom na bilo koju mjeru ishoda.

Tablica 1 Ispitivanje D2301 (FREEDOMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,18**	0,4
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	70 %**	46 %
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca†	17 %	24 %
Omjer hazarda (95 %-tni CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 24 mjeseca	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom u 24. mjesecu	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 24 mjeseca	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u potvrđeno nakon tri mjeseca nakon 3 mjeseca		
** p < 0,001, *p < 0,05 u usporedbi s placebom		
Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MR koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Bolesnici koji su dovršili 24-mjesečno osnovno ispitivanje FREEDOMS mogli su se uključiti u produžetak ispitivanja s maskiranom dozom (D2301E1) i primati fingolimod. Ukupno se uključilo 920 bolesnika (n = 331 koji su nastavili primati 0,5 mg, 289 koji su nastavili primati 1,25 mg, 155 koji su prešli s placeba na dozu od 0,5 mg te 145 koji su prešli s placeba na dozu od 1,25 mg). Nakon 12 mjeseci (36. mjesec), 856 bolesnika (93 %) bilo je još uvijek uključeno. Između 24. i 36. mjeseca godišnja stopa relapsa (ARR, engl. *annualised relapse rate*) za bolesnike koji su primali 0,5 mg fingolimoda u osnovnom ispitivanju i nastavili primati 0,5 mg bila je 0,17 (0,21 u osnovnom ispitivanju). ARR za bolesnike koji su prešli s placeba na 0,5 mg fingolimoda bio je 0,22 (0,42 u osnovnom ispitivanju).

Usporedivi rezultati dobiveni su u repliciranom dvogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III s fingolimodom provedenom na 1083 bolesnika (n = 358 na 0,5 mg, 370 na 1,25 mg, 355 na placebo) s RRMS-om (D2309; FREEDOMS 2). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 41 godina, trajanje bolesti 8,9 godina te EDSS 2,5.

Tablica 2 Ispitivanje D2309 (FREEDOMS 2): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,21**	0,4
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	71,5 %**	52,7 %
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca†	25 %	29 %
Omjer hazarda (95 %-tni CI)	0,83 (0,61; 1,12)	
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 24 mjeseca	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom u 24. mjesecu	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 24 mjeseca	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u potvrđeno nakon 3 mjeseca		
** p < 0,001 u usporedbi s placebom		
Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MR koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Ispitivanje D2302 (TRANSFORMS) bilo je jednogodišnje, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano ispitivanje faze III s aktivnom kontrolom (interferon beta-1a), provedeno na 1280 bolesnika (n = 429 na 0,5 mg, 420 na 1,25 mg, 431 na interferonu beta-1a, 30 µg intramuskularnom injekcijom jedanput tjedno). Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob 36 godina, trajanje bolesti 5,9 godina te EDSS 2,0. Rezultati su prikazani u Tablici 3. Nije bilo značajnih razlika između doze od 0,5 mg i doze od 1,25 mg s obzirom na mjere ishoda ispitivanja.

Tablica 3 Ispitivanje D2302 (TRANSFORMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a, 30 µg
Kliničke mjere ishoda		
Godišnja stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,16**	0,33
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 12 mjeseci	83 %**	71 %
Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti potvrđenim nakon 3 mjeseca† Omjer hazarda (95 %-tni CI)	6 % 0,71 (0,42; 1,21)	8 %
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Medijan (srednja vrijednost) broja novih ili povećanih T2 lezija tijekom 12 mjeseci	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Medijan (srednja vrijednost) broja lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom nakon 12 mjeseci	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Medijan (srednja vrijednost) % promjene u volumenu mozga tijekom 12 mjeseci	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Napredovanje onesposobljenosti definirano kao povećanje od 1 boda na EDSS-u potvrđeno nakon 3 mjeseca		
* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, u usporedbi s interferonom beta-1a		
Sve analize kliničkih mjera ishoda temeljile su se na podacima namjere liječenja (<i>intent-to-treat</i> analiza). Analize MR koristile su podatke koji su se mogli ocjenjivati.		

Bolesnici koji su dovršili 12-mjesečno osnovno ispitivanje TRANSFORMS mogli su se uključiti u produžetak ispitivanja s maskiranom dozom (D2302E1) i primati fingolimod. Ukupno se uključilo 1030 bolesnika, međutim, 3 od tih bolesnika nije primalo terapiju ($n = 356$ koji su nastavili primati 0,5 mg, 330 koji su nastavili primati 1,25 mg, 167 koji su prešli s interferona beta-1a na 0,5 mg i 174 koji su prešli s interferona beta-1a na 1,25 mg). Nakon 12 mjeseci (24. mjesec), 882 bolesnika (86 %) bila su još uvijek uključena. Između 12. i 24. mjeseca, ARR za bolesnike koji su primali 0,5 mg fingolimoda u osnovnom ispitivanju i koji su ostali na dozi od 0,5 mg bio je 0,20 (0,19 u osnovnom ispitivanju). ARR za bolesnike koji su prešli s interferona beta-1a na 0,5 mg fingolimoda bio je 0,33 (0,48 u osnovnom ispitivanju).

Objedinjeni rezultati ispitivanja D2301 i D2302 pokazali su dosljedno i statistički značajno smanjenje godišnje stope relapsa u usporedbi s lijekom usporedbe u podskupinama definiranim prema spolu, dobi, prethodnoj terapiji za multiplu sklerozu, aktivnosti bolesti ili razinama onesposobljenosti na početku.

Daljnje analize podataka iz kliničkih ispitivanja pokazuju dosljedne učinke terapije u visoko aktivnim podskupinama bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost doze od 0,25 mg ili 0,5 mg jedanput na dan (doza izabrana na osnovu tjelesne težine i mjerenja izloženosti) utvrđene su u pedijatrijskih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u dobi od 10 do < 18 godina.

Ispitivanje D2311 (PARADIGMS) bilo je dvostruko slijepo ispitivanje s dvostrukim placebom i aktivnom kontrolom, te fleksibilnim trajanjem do 24 mjeseca, s 215 bolesnika u dobi od 10 do < 18 godina starosti ($n = 107$ koji su primali fingolimod, 108 koji su primali interferon beta-1a 30 µg intramuskularnom injekcijom jednom tjedno).

Medijani vrijednosti za početne karakteristike bili su: dob od 16 godina, medijan trajanja bolesti 1,5 godina te EDSS zbroj bodova 1,5. Većina bolesnika je bila s Tanner stupnjem 2 ili višim i imali su > 40 kg (95,3 %). Sveukupno, 180 (84 %) bolesnika dovršilo je osnovnu fazu s ispitivanim lijekom (n = 99 [92,5 %] s fingolimodom, 81 [75 %] s interferonom beta-1a). Rezultati su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4 Ispitivanje D2311 (PARADIGMS): glavni rezultati

	Fingolimod 0,25 mg ili 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
Kliničke mjere ishoda	N = 107	N = 107#
Anualizirana stopa relapsa (primarna mjera ishoda)	0,122**	0,675
Postotak bolesnika bez relapsa nakon 24 mjeseca	85,7**	38,8
Mjere ishoda definirane magnetskom rezonancijom		
Anualizirana stopa broja novih ili novo povećavajućih T2 lezija	n = 106	n = 102
Prilagođena srednja vrijednost	4,393**	9,269
Broj lezija pojačanih gadolinijevim (Gd) kontrastnim sredstvom po snimanju do 24. mjeseca	n = 106	n = 101
Prilagođena srednja vrijednost	0,436**	1,282
Anualizirana stopa atrofije mozga od početne vrijednosti do 24. mjeseca	n = 96	n = 89
Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata	-0,48*	-0,80
# Jedan bolesnik koji je bio randomiziran da primi interferon beta-1a intramuskularnom injekcijom nije mogao progutati „dvostruki placebo” lijek te je prekinuo ispitivanje. Bolesnik je isključen iz potpunog skupa podataka za analizu i skupa za sigurnosnu analizu. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, u usporedbi s interferonom beta-1a. Sve analize kliničkih mjera ishoda provedene su na potpunom skupu podataka za analizu.		

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički podaci dobiveni su od zdravih odraslih dobrovoljaca, odraslih bolesnika s transplantiranim bubregom i odraslih bolesnika s multiplom sklerozom.

Farmakološki aktivni metabolit odgovoran za djelotvornost je fingolimodfosfat.

Apsorpcija

Apsorpcija fingolimoda je spora (t_{max} 12-16 sati) i opsežna (≥ 85 %). Apsolutna peroralna bioraspoloživost iznosi 93 % (95 %-tni interval pouzdanosti: 79-111 %). Koncentracije u krvi u stanju dinamičke ravnoteže dosežu se u roku od 1 ili 2 mjeseca uz primjenu jednom dnevno, a koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže približno je 10 puta veća nego kod inicijalne doze.

Unos hrane ne mijenja C_{max} ili ekspoziciju (AUC) fingolimodu. C_{max} fingolimodfosfata bio je blago snižen za 34 %, ali AUC je bio nepromijenjen. Stoga se Fingolimod Mylan može uzimati bez obzira na obroke (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Fingolimod se velikim dijelom distribuira u crvene krvne stanice, s udjelom u krvnim stanicama od 86 %. Unos fingolimodfosfata u krvne stanice iznosi < 17 %. Fingolimod i fingolimodfosfat u velikoj mjeri vežu se za proteine plazme (> 99 %).

Fingolimod se ekstenzivno distribuira u tjelesna tkiva, s volumenom distribucije od približno 1200 ± 260 litara. Ispitivanje provedeno na četiri zdrava ispitanika koji su primili jednokratnu intravensku dozu radiooznačenog analoga fingolimoda pokazalo je da fingolimod prodire u mozak. U ispitivanju s 13 muških bolesnika oboljelih od multiple skleroze koji su primali fingolimod 0,5 mg/dan, srednja količina fingolimoda (i fingolimod fosfata) u ejakulatu, u stanju dinamičke ravnoteže, bila je otprilike 10 000 puta manja od primijenjene peroralne doze (0,5 mg).

Biotransformacija

Fingolimod se u ljudi transformira reverzibilnom stereoselektivnom fosforilacijom u farmakološki aktivni (S)-enantiomer fingolimodfosfata. Fingolimod se eliminira oksidativnom biotransformacijom kataliziranom uglavnom putem CYP4F2 i moguće drugim izoenzimima, a zatim degradacijom sličnoj onoj kod masnih kiselina u inaktivne metabolite. Također je zabilježena formacija farmakološki inaktivnih nepolarnih ceramidnih analoga fingolimoda. Glavni enzim uključen u metabolizam fingolimoda je djelomično identificiran i može biti ili CYP4F2 ili CYP3A4.

Nakon jednokratne peroralne primjene [^{14}C] fingolimoda, glavne komponente u krvi povezane s fingolimodom, procijenjene prema njihovom doprinosu AUC-u do 34 dana nakon doze ukupnih radiooznačenih komponenti, sam su fingolimod (23 %), fingolimodfosfat (10 %) i inaktivni metaboliti (M3 metabolit karboksilne kiseline (8 %), M29 ceramidni metabolit (9 %) i M30 ceramidni metabolit (7 %)).

Eliminacija

Klirens fingolimoda iz krvi iznosi $6,3 \pm 2,3$ l/h, a prosječni prividni terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) je 6-9 dana. Razine fingolimoda i fingolimodfosfata u krvi opadaju paralelno u terminalnoj fazi, što dovodi do sličnog poluvijeka za obje komponente.

Nakon peroralne primjene, oko 81 % doze polako se izlučuje u mokraći u obliku inaktivnih metabolita. Fingolimod i fingolimodfosfat ne izlučuju se nepromijenjeni u mokraći nego su glavne komponente u fecesu, svaki u količini manjoj od 2,5 % doze. Nakon 34 dana izluči se 89 % primijenjene doze.

Linearnost

Koncentracije fingolimoda i fingolimodfosfata povećavaju se proporcionalno visini doze nakon višestrukih doza od 0,5 mg ili 1,25 mg jednom dnevno.

Karakteristike u specifičnim skupinama bolesnika

Spol, etnička pripadnost i oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika fingolimoda i fingolimodfosfata ne razlikuju se u muškaraca i žena, u bolesnika različitog etničkog podrijetla ili u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B, i C) nije bila zamijećena nikakva promjena u $C_{\max}$ fingolimoda, ali AUC fingolimoda bio je povišen za 12 %, 44 %, odnosno 103 %. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), $C_{\max}$ fingolimodfosfata bio je smanjen za 22 %, a AUC nije bio znatno promijenjen. Farmakokinetika fingolimodfosfata nije bila ocjenjivana u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Prividni poluvijek eliminacije fingolimoda je nepromijenjen u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, ali je produljen za oko 50 % u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Fingolimod se ne smije upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3). Fingolimod treba uvoditi oprezno u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Starija populacija

Kliničko iskustvo i farmakokinetičke informacije u bolesnika starijih od 65 su ograničeni. Fingolimod Mylan treba upotrebljavati oprezno u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (10 godina i više) koncentracije fingolimodfosfata povećavaju se očito proporcionalno dozi između 0,25 mg i 0,5 mg.

Koncentracija fingolimodfosfata u stanju dinamičke ravnoteže je otprilike 25 % niža u pedijatrijskih bolesnika (10 godina i više) nakon primjene fingolimoda od 0,25 mg ili 0,5 mg dnevno u odnosu na koncentraciju u odraslih bolesnika liječenih fingolimodom od 0,5 mg jednom dnevno.

Nema dostupnih podataka u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički sigurnosni profil fingolimoda bio je procijenjen kod miševa, štakora, pasa i majmuna. Glavni ciljni organi bili su limfoidni sustav (limfopenija i limfoidna atrofija), pluća (povećana težina, hipertrofija glatkih mišića na spoju bronha i alveola) i srce (negativni kronotropni učinak, povećanje krvnog tlaka, perivaskularne promjene i degeneracija miokarda) kod nekoliko životinjskih vrsta; krvne žile (vaskulopatija) bile su zahvaćene samo u štakora pri dozama od 0,15 mg/kg i višim u dvogodišnjem ispitivanju, što predstavlja približno četverostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku ekspoziciju (AUC) kod ljudi pri svakodnevnoj dozi od 0,5 mg.

Nisu bili zamijećeni dokazi karcinogenosti u dvogodišnjem biološkom testiranju u štakora, uz peroralne doze fingolimoda do maksimalne tolerirane doze od 2,5 mg/kg, što predstavlja približno 50-erostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod ljudi pri dozi od 0,5 mg. Međutim, u dvogodišnjem ispitivanju na miševima, povećana incidencija malignog limfoma bila je uočena pri dozama od 0,25 mg/kg i višim, što predstavlja približno šesterostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod ljudi pri dnevnoj dozi od 0,5 mg.

Fingolimod nije bio mutagen niti klastogen u ispitivanjima na životinjama

Fingolimod nije imao nikakav učinak na broj ili pokretljivost spermija niti na plodnost u mužjaka i ženki štakora do najveće ispitivane doze (10 mg/kg), što predstavlja približno 150-erostruko veću vrijednost u odnosu na sistemsku izloženost (AUC) kod ljudi pri dnevnoj dozi od 0,5 mg.

Fingolimod je bio teratogen u štakora u dozama od 0,1 mg/kg ili višim. Izloženost lijeku u toj dozi u štakora bila je slična onoj u bolesnika na terapijskoj dozi (0,5 mg). Najčešće fetalne visceralne malformacije uključivale su perzistirajući truncus arteriosus i defekt ventrikularnog septuma. Teratogeni potencijal u kunića nije mogao u potpunosti biti procijenjen, međutim, povećani mortalitet embrija i fetusa bio je uočen pri dozama od 1,5 mg/kg i višim, a smanjenje broja fetusa koji mogu preživjeti, kao i poremećaj rasta fetusa bili su zamijećeni pri dozama od 5 mg/kg. Izloženost lijeku u tim dozama u kunića bila je slična onoj u bolesnika.

U štakora, preživljenje mladunčadi F1 generacije bilo je smanjeno u ranom poslijeporođajnom razdoblju, pri dozama koje nisu uzrokovale maternalnu toksičnost. Međutim, liječenje fingolimodom nije utjecalo na tjelesnu težinu, razvoj, ponašanje i plodnost F1 generacije. Fingolimod se izlučivao u mlijeku liječenih životinja tijekom laktacije u koncentracijama koje su za 2 do 3 puta više od onih koje se mogu naći u majčinoj plazmi. Fingolimod i njegovi metaboliti prešli su placentalnu barijeru u skotnih kunića.

Ispitivanja u juvenilnih životinja

Rezultati iz dva ispitivanja toksičnosti u juvenilnih štakora pokazali su slab učinka na neurobihevioralni odgovor, zakašnjelo spolno sazrijevanje i smanjeni imunološki odgovor na ponovljene stimulacije KLH-om (engl. *Keyhole Limpet Haemocyanin*), što se nije smatralo štetnim. Sveukupno gledano, učinci fingolimoda u juvenilnih životinja bili su usporedivi s onima u odraslih štakora kod sličnih razina doze, s iznimkom u promjenama u mineralnoj gustoći kostiju i neurobihevioralnom oštećenju (smanjen odgovor u testu prestrašenosti na zvučni podražaj, engl. *auditory startle response*) u dozi od 1,5 mg/kg i više u juvenilnih životinja i odsutnosti hipertrofije glatkih mišića u plućima juvenilnih štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
glicin
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E 171)
žuti željezov oksid (E 172)
crveni željezov oksid (E 172)

Tinta za označavanje

šelak (E 904)
propilenglikol (E 1520)
crni željezov oksid (E 172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE-Alu blister

Veličina pakiranja:
28, 30, 84 ili 98 tvrdih kapsula
Višestruka pakiranja koja sadrže 84 (3 pakiranja od 28) tvrde kapsule

Kalendarska pakiranja koja sadrže 28 ili 84 tvrde kapsule
Blister pakiranja s jediničnim dozama koja sadrže 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 ili 98 x 1 tvrdih kapsula

PVC/PE/PVdC-Alu blister

Veličina pakiranja:
28, 30, 84 ili 98 tvrdih kapsula
Višestruka pakiranja koja sadrže 84 (3 pakiranja od 28) tvrdih kapsula
Kalendarska pakiranja koja sadrže 28 ili 84 tvrde kapsule
Blister pakiranja s jediničnim dozama koja sadrže 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 ili 98 x 1 tvrdih kapsula

Bijela okrugla bočica od polietilena visoke gustoće s bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, jastučićem ispod zatvarača i aluminijskim pokrovnim slojem zabrtvljenim indukcijom

Veličina pakiranja: 90 ili 100 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. kolovoza 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom
H-2900
Mađarska

Viatri Germany GmbH,
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Njemačka.

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Fingolimod Mylan u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora se usuglasiti s nadležnim nacionalnim tijelom oko sadržaja i formata edukativnog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Fingolimod Mylan nalazi na tržištu, svi liječnici koji namjeravaju propisivati lijek Fingolimod Mylan dobiju ažurirani informativni paket za liječnike koji uključuje:

1. Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC)
2. Liječničku kontrolnu listu za odrasle i pedijatrijske bolesnike koju je potrebno razmotriti prije propisivanja lijeka Fingolimod Mylan.
3. Vodič za bolesnika / roditelja / skrbnika kojeg je potrebno dati svim bolesnicima, njihovim roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i skrbnicima.
4. Kartica za bolesnice s podsjetnikom specifična za pitanje trudnoće koju je potrebno dati svim bolesnicama, njihovim roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i skrbnicima, ako je primjenjivo.

Liječnička kontrolna lista

Liječnička kontrolna lista mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

Sigurnosni rizici	Ključne sigurnosne poruke
Bradikardija (uključujući poremećaje provođenja i bradikardiju kompliciranu hipotenzijom) koja se javlja nakon prve doze	• Nemojte započinjati liječenje lijekom Fingolimod Mylan u bolesnika s kardiološkim stanjem ili onih koji uzimaju lijekove uz koje je Fingolimod Mylan kontraindiciran. • Prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan, u bolesnika s podležim medicinskim stanjima ili koji istodobno uzimaju lijekove koji imaju povećan rizik od ozbiljnih poremećaja srčanog ritma ili bradikardije, osigurajte da očekivane koristi premašuju potencijalne rizike i savjetujte se s kardiologom u vezi odgovarajućeg praćenja (produljeno praćenje barem preko noći za početak liječenja) i/ili prilagodbe istodobne terapije. • Pratite sve bolesnike na znakove i simptome bradikardije u razdoblju od najmanje 6 sati nakon prve doze lijeka Fingolimod Mylan, uključujući praćenje EKG-a i mjerenje krvnog tlaka prije i 6 sati nakon prve doze. • Ako se nakon uzimanja doze pojave znakovi i simptomi bradikardije, produžite praćenje prve doze prema smjernicama do povlačenja; budite upoznati s kriterijima (tj. potrebom za farmakološkom intervencijom, dobno-specifičnim granicama srčane frekvencije, novim nalazima EKG-a) koji bi zahtijevali praćenje preko noći. • Slijedite preporuke za praćenje prve doze nakon prekida liječenja ili povećanja dnevne doze.

Sigurnosni rizici	Ključne sigurnosne poruke
Povišenje jetrenih transaminaza	• Nemojte započinjati liječenje lijekom Fingolimod Mylan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). • Nalaze razina transaminaza i bilirubina potrebno je dobiti prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan, pratiti svaka 3 mjeseca tijekom prve godine liječenja te periodički nakon toga do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja lijekom Fingolimod Mylan. • Za asimptomatski porast u testovima funkcije jetre, obavljajte pretrage češće ako su povišenja transaminaza više od 3 do manje od 5 puta viša od gornje granice normale (GGN) bez povećanja serumskog bilirubina. Prekinite primjenu lijeka Fingolimod Mylan ako se transaminaze povećaju najmanje 5 puta od GGN-a ili najmanje 3 puta od GGN-a uz bilo kakvo povećanje serumskog bilirubina. Ponovno započnite liječenje lijekom Fingolimod Mylan samo nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika. • Za bolesnike s kliničkim simptomima poremećaja funkcije jetre, odmah procijenite i prekinite liječenje lijekom Fingolimod Mylan ako se potvrdi značajno oštećenje funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), možete ponovno započeti s primjenom lijeka Fingolimod Mylan na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.
Makularni edem	• Obavite oftalmološku obradu prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan u bolesnika s dijabetesom ili uveitisom u anamnezi. • Obavite oftalmološku obradu u svih bolesnika 3 do 4 mjeseca nakon početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan. • Preporučuje se prekinuti liječenje lijekom Fingolimod Mylan u bolesnika koji razviju degeneraciju makule. Ponovno započnite liječenje lijekom Fingolimod Mylan samo nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.

Sigurnosni rizici	Ključne sigurnosne poruke
Oportunističke infekcije uključujući varicella zoster virus (VZV), infekcije herpes virusom osim VZV, gljivične infekcije	• Nemojte započinjati liječenje lijekom Fingolimod Mylan u bolesnika sa sindromom imunodeficiencije, povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike, ili teškim aktivnim ili aktivnim kroničnim infekcijama (tj. hepatitisom ili tuberkulozom). • Fingolimod Mylan se može primijeniti u bolesnika koji su imali tešku aktivnu infekciju koja se povukla. • Antineoplastične, imunomodulacijske ili imunosupresivne terapije ne smiju se istodobno primjenjivati zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav. Pažljivo razmotrite bilo kakvu odluku o produljenoj istodobnoj primjeni kortikosteroida. • Pratite periferne limfocite u krvi prije i tijekom liječenja lijekom Fingolimod Mylan. Ako je broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$ prekinite liječenje do oporavka. • Uputite bolesnike da prijave znakove i simptome infekcija tijekom i do dva mjeseca nakon liječenja lijekom Fingolimod Mylan. • Za potencijalno ozbiljne infekcije, odmah procijenite bolesnika i razmotrite upućivanje specijalistu za infektivne bolesti. Razmotrite obustavu liječenja lijekom Fingolimod Mylan i omjer koristi i rizika sljedećeg ponovnog započinjanja liječenja. • Budite svjesni da su ozbiljne, po život opasne i ponekad smrtonosne oportunističke infekcije središnjeg živčanog sustava (SZS) prijavljene tijekom liječenja lijekom Fingolimod Mylan, uključujući infekcije herpes virusom (encefalitis, meningitis i meningoencefalitis; zabilježene u bilo kojem trenutku) i kriptokokni meningitis (zabilježen nakon otprilike 2-3 godine). • Primjenu lijeka Fingolimod Mylan treba prekinuti u bolesnika s herpes infekcijama SZS-a. Lijek Fingolimod Mylan je potrebno obustaviti u bolesnika s kriptokoknim meningitisom uz pažljivo razmatranje sa specijalistom prije ponovnog započinjanja. • Informirajte bolesnike da tijekom liječenja lijekom Fingolimod Mylan ne smiju primati živa atenuirana cjepiva te da druga cjepiva mogu biti manje učinkovita. • Prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan, provjerite status varicelle i preporučite potpuni ciklus cijepljenja za VZV u bolesnika negativnih na protutijela. Odgodite početak liječenja za 1 mjesec kako bi se omogućio potpuni učinak cijepljenja. • Preporučite cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) prije početka liječenja.

Sigurnosni rizici	Ključne sigurnosne poruke
Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	- Nemojte liječiti lijekom Fingolimod Mylan bolesnike sa suspektim ili potvrđenim PML-om. - Budite svjesni da se PML pretežno pojavio nakon 2 ili više godina liječenja fingolimodom. - Osigurajte da bolesnici imaju početnu snimku magnetskom rezonancijom (MR) obično unutar 3 mjeseca prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan. Godišnji nalazi MR snimanja se mogu razmotriti posebno u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika općenito povezanim s PML-om. Ako postoji sumnja na PML, odmah obavite dijagnostičko snimanje MR-om i obustavite liječenje lijekom Fingolimod Mylan dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, liječenje lijekom Fingolimod Mylan se mora trajno prekinuti. - Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (engl. <i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i>, IRIS) prijavljen je u bolesnika liječenih modulatorima S1P receptora, uključujući fingolimod, koji su razvili PML te posljedično prekinuli liječenje. U bolesnika s PML-om, IRIS se uglavnom pojavljuje unutar nekoliko tjedana do mjeseci nakon prekida liječenja modulatorom S1P receptora. Potrebno je provoditi praćenje zbog mogućeg razvoja IRIS-a te prikladno liječenje povezane upale.
Reproduktivna toksičnost	- Fingolimod Mylan je teratogen i kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju ili su trudne. - Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i dva mjeseca nakon prekida liječenja. - Prije početka liječenja i redovito nakon toga, savjetujte žene reproduktivne dobi, uključujući adolescentice, njihove roditelje ili pravne zastupnike, o rizicima za fetus i o korištenju učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i dva mjeseca nakon prekida liječenja. - Potvrdite negativan test trudnoće prije početka liječenja i ponovite u odgovarajućim intervalima. - Prekinite liječenje lijekom Fingolimod Mylan ako žena zatrudni i razmotrite mogući povratak aktivnosti bolesti. - Uputite bolesnicu da prekine liječenje lijekom Fingolimod Mylan dva mjeseca prije nego što pokuša zatrudnjeti.
Rak kože (bazocelularni karcinom, Kaposijev sarkom, maligni melanom, karcinom Merkelovih stanica, karcinom pločastih stanica)	- Obavite pregled kože prije početka liječenja i svakih 6 do 12 mjeseci. - Uputite bolesnike kod dermatologa ako se otkriju sumnjive lezije. - Upozorite na rizike izlaganja suncu bez zaštite. - Uputite bolesnike da izbjegavaju istovremenu fototerapiju s UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju.
Upotreba u pedijatrijskih bolesnika, uključujući utjecaj na rast i razvoj	- Sva upozorenja i mjere opreza i praćenje u odraslih također vrijede za pedijatrijske bolesnike. - Ocijenite stupanj razvoja po Tanner-u, visinu i tjelesnu težinu prema standardu medicinske skrbi. - Osigurajte da je status cijepljenja ažuriran prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan. - Pratite znakove i simptome depresije i anksioznosti.

Vodič za bolesnika / roditelja / skrbnika

Vodič za bolesnika / roditelja / skrbnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

Sigurnosni rizici	Ključne sigurnosne poruke
Bradiaritmija (uključujući poremećaje provođenja i bradikardiju kompliciranu hipotenzijom) koja se javlja nakon prve doze	• Obavijestite svog liječnika ako imate podležće kardiološko stanje ili uzimate lijekove za koje je poznato da smanjuju srčanu frekvenciju. • Vaš liječnik će napraviti EKG i izmjeriti krvni tlak prije prve doze lijeka Fingolimod Mylan. • Liječnik će Vam pratiti srčanu frekvenciju nakon prve doze. Može biti potrebno produljeno praćenje tijekom noći. Pri ponovnom započinjanju liječenja može biti potrebno praćenje. • Odmah obavijestite svog liječnika o simptomima koji upućuju na smanjenje srčane frekvencije (poput omaglice, vrtoglavice, mučnine ili palpitacija), koji se pojave nakon prve doze lijeka Fingolimod Mylan. • Javite se svom liječniku u slučaju propuštenih doza budući da bi praćenje prve doze moglo biti potrebno ponoviti.
Povišenje jetrenih transaminaza	• Obavijestite svog liječnika ako imate probleme s jetrom. • Vaš liječnik će obaviti testove funkcije jetre prije početka liječenja, u određenim intervalima tijekom liječenja, i do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja. • Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od znakova oštećenja funkcije jetre (poput žutila kože ili bjeloočnica, neuobičajeno tamne mokraće, boli s desne strane trbuha, neobjašnjive mučnine i povraćanja).
Makularni edem	• Vaš liječnik može organizirati očni pregled prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan i po potrebi tijekom liječenja. Kontrolni očni pregled može se obaviti 3-4 mjeseca nakon početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan. • Odmah obavijestite svog liječnika o svim simptomima promjena vida tijekom liječenja i do dva mjeseca nakon završetka liječenja lijekom Fingolimod Mylan.
Oportunističke infekcije uključujući varicella zoster virus (VZV), infekcije herpes virusom osim VZV, gljivične infekcije	• Vaš liječnik će pratiti broj limfocita u krvi prije i tijekom liječenja lijekom Fingolimod Mylan. Liječenje lijekom Fingolimod Mylan može se prekinuti ako je broj limfocita u krvi prenizak. • Odmah obavijestite svog liječnika o znakovima i simptomima infekcije tijekom i do dva mjeseca nakon liječenja lijekom Fingolimod Mylan (poput vrućice, simptoma sličnih gripi, glavobolje popraćene ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlo, mučnine, herpes zostera i/ili konfuzije ili epileptičkih napadaja [mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa]).

Sigurnosni rizici	Ključne sigurnosne poruke
Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	• PML je rijetki poremećaj mozga uzrokovan infekcijom koja može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti. • Vaš će liječnik organizirati snimanje magnetskom rezonancijom (MR) prije početka liječenja i tijekom liječenja kako bi pratio rizik od PML-a. • Odmah obavijestite svog liječnika ako mislite da se Vaša multipla skleroza pogoršava ili ako primijetite bilo kakve nove simptome tijekom i nakon liječenja lijekom Fingolimod Mylan, primjerice promjene raspoloženja ili ponašanja, novu ili pogoršanu slabost na jednoj strani tijela, promjene u vidu, konfuziju, gubitak pamćenja ili poteškoće u govoru i komunikaciji. Ovo mogu biti simptomi PML-a ili upalne reakcije (poznate kao upalni sindrom imunološke rekonstitucije ili IRIS) koji se mogu javiti u bolesnika s PML-om dok se lijek Fingolimod Mylan uklanja iz njihovog tijela kad ga prestanu uzimati. • Razgovarajte sa svojim partnerom ili skrbnicima i obavijestite ih o svom liječenju. Mogu se pojaviti simptomi kojih sami možda ne biste bili svjesni.
Rak kože (bazocelularni karcinom, Kaposijev sarkom, maligni melanom, karcinom Merkelovih stanica, karcinom pločastih stanica)	• Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve kožne čvoriče (npr. sjajne, perlaste čvoriče), mrlje ili otvorene ranice koje ne zacjeljuju tjednima. Rak kože je prijavljen u bolesnika s multiplom sklerozom liječenih lijekom Fingolimod Mylan. Simptomi raka kože mogu uključivati abnormalni rast ili promjene tkiva kože (npr. neuobičajeni madeži) s promjenom boje, oblika ili veličine tijekom vremena.
Reproduktivna toksičnost	• Fingolimod Mylan se ne smije koristiti u žena koje bi mogle zatrudnjeti i ne koriste učinkovitu kontracepciju ili su trudne. • Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i dva mjeseca nakon prekida liječenja. • Odmah prijavite svom liječniku svaku (namjernu ili nenamjernu) trudnoću tijekom liječenja i do dva mjeseca nakon prekida liječenja lijekom Fingolimod Mylan.
Specifičnosti za pedijatrijske bolesnike	Sva upozorenja i mjere opreza i praćenje u odraslih također vrijede za pedijatrijske bolesnike. Osim toga: • Vaš liječnik će ocijeniti visinu, tjelesnu težinu i status puberteta prema standardu medicinske skrbi. • Vaš liječnik će osigurati da je Vaš status cijepljenja ažuriran prije nego što započnete liječenje lijekom Fingolimod Mylan. • Pratite znakove i simptome depresije i anksioznosti.

Kartica s podsjetnikom za bolesnice specifična za pitanje trudnoće

Kartica s podsjetnikom za bolesnice specifična za pitanje trudnoće će sadržavati sljedeće ključne poruke:

- **AKO SE KORISTI TIJEKOM TRUDNOĆE, Fingolimod Mylan MOŽE NAŠTETITI VAŠEM NEROĐENOM DJETETU.** Fingolimod Mylan kontraindiciran je tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Važno je da koristite učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Fingolimod Mylan i 2 mjeseca nakon prestanka uzimanja kako biste izbjegli trudnoću. Vaš liječnik će Vas savjetovati o učinkovitoj kontracepciji.
- Vaš liječnik će Vas savjetovati prije početka liječenja i redovito nakon toga u vezi s rizikom da Fingolimod Mylan naškodi nerođenom djetetu i potrebnim mjerama da se rizik minimalizira.
- Prije početka liječenja potrebno je napraviti test na trudnoću i liječnik mora potvrditi negativan rezultat. Test na trudnoću mora se ponavljati u odgovarajućim intervalima.
- Žene NE smiju zatrudnjeti za vrijeme liječenja. Ako zatrudnite ili želite zatrudnjeti, morate prekinuti primjenu lijeka Fingolimod Mylan.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako mislite da ste trudni. Vaš liječnik će Vam pružiti savjetovanje u slučaju trudnoće i procjenu ishoda svake trudnoće.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako dođe do pogoršanja multiple skleroze nakon prekida liječenja lijekom Fingolimod Mylan.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

28 tvrdih kapsula

30 tvrdih kapsula

84 tvrde kapsule

98 tvrdih kapsula

Kalendarsko pakiranje: 28 tvrdih kapsula

Kalendarsko pakiranje: 84 tvrde kapsule

Blister pakiranje s jediničnom dozom: 7 x 1 tvrda kapsula

Blister pakiranje s jediničnom dozom: 28 x 1 tvrda kapsula

Blister pakiranje s jediničnom dozom: 90 x 1 tvrda kapsula

Blister pakiranje s jediničnom dozom: 98 x 1 tvrda kapsula

Bočica: 90 tvrdih kapsula

Bočica: 100 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta,

Progutati svaku kapsulu cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. OPĆA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA S OBZIROM NA OPSKRBU

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

Višestruko pakiranje: 84 (3 pakiranja od 28) tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta,
Progutati svaku kapsulu cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

13. BROJ SERIJE

Lot

14. OPĆA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA S OBZIROM NA OPSKRBU

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA MEĐUPAKIRANJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tvrdih kapsula Sastavni dio višestrukog pakiranja i ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta,
Progutati svaku kapsulu cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

13. BROJ SERIJE

Lot

14. OPĆA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA S OBZIROM NA OPSKRBU

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

[Za kalendarska pakiranja]
NED→PON→UTO→SRI→ČET→PET→SUB

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNOM DOZOM

1. NAZIV LIJEKA

Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kroz usta

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI UNUTARNJE PAKIRANJE**BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrde kapsule
fingolimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

90 tvrdih kapsula

100 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta,
Progutati svaku kapsulu cijelu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1573/012

EU/1/21/1573/013

13. BROJ SERIJE

Lot

14. OPĆA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA S OBZIROM NA OPSKRBU

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Fingolimod Mylan 0,5 mg tvrde kapsule fingolimod

Pazljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fingolimod Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fingolimod Mylan
3. Kako uzimati Fingolimod Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fingolimod Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fingolimod Mylan i za što se koristi

Što je Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan sadrži djelatnu tvar fingolimod.

Za što se Fingolimod Mylan koristi

se koristi kod odraslih osoba i u djece i adolescenata (10 godina starosti i više) za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS), odnosno kod:

- Bolesnika kod kojih nije bilo odgovora usprkos liječenju terapijom za MS.
- ili
- Bolesnika koji boluju od teške multiple skleroze koja se brzo razvija.

Fingolimod Mylan neće izliječiti MS, ali pomaže u smanjivanju broja relapsa i usporava napredovanje fizičke onesposobljenosti uzrokovane MS-om.

Što je multipla skleroza

MS je dugotrajno stanje koje pogađa središnji živčani sustav (SŽS), kojeg čine mozak i kraljeznična moždina. Kod MS-a upala uništava zaštitnu ovojnicu (koja se naziva mijelin) oko živaca u SŽS-u i sprječava živce da funkcioniraju kako treba. To se zove demijelinizacija.

Relapsno-remitirajući MS karakteriziraju opetovani napadi (relapsi) simptoma živčanog sustava koji su posljedica upale u SŽS-u. Simptomi se razlikuju od bolesnika do bolesnika, ali obično uključuju poteškoće u hodaњу, utrnulost, probleme s vidom ili poremećaj ravnoteže. Simptomi relapsa mogu potpuno nestati kada relaps završi, ali neke poteškoće mogu i ostati.

Kako Fingolimod Mylan djeluje

Fingolimod Mylan pomaže zaštititi SŽS od napada imunološkog sustava tako što smanjuje sposobnost nekih bijelih krvnih stanica (limfocita) da se slobodno kreću po tijelu i sprječava ih da dopiju do mozga i kraljeznične moždine. To ograničava oštećenje živaca koje uzrokuje MS. Ovaj lijek također smanjuje neke od imunoloških reakcija Vašeg tijela.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Fingolimod Mylan

Nemojte uzimati Fingolimod Mylan

- ako ste **alergični** na fingolimod li neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate **oslabljen imunološki odgovor** (uzrokovao sindromom imunodeficiencije, bolešću ili lijekovima koji oslabljuju imunološki sustav).
- ako Vaš liječnik sumnja da možda imate rijetku infekciju mozga koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) ili ako se PML potvrdi.
- ako imate **tešku aktivnu infekciju ili aktivnu kroničnu infekciju** poput hepatitisa ili tuberkuloze.
- ako imate **aktivni rak**.
- ako imate **teške probleme s jetrom**.
- ako ste u posljednjih 6 mjeseci doživjeli **srčani udar, anginu, moždani udar ili upozorenje pred udar ili neku vrstu srčanog zatajenja**.
- ako imate neku vrstu **nepravilnih ili poremećenih otkucaja srca** (aritmiju), uključujući bolesnike u kojih je elektrokardiogram (EKG) pokazao produljeni QT interval.
- ako **uzimate ili ste nedavno uzeli lijek za nepravilne otkucaje srca** kao što su kinidin, dizopiramid, amiodaron ili sotalol.
- ako ste **trudni ili ste žena reproduktivne dobi koja ne koristi učinkovitu kontracepciju**.

Ako se to odnosi na Vas ili niste sigurni, **razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete Fingolimod Mylan.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Fingolimod Mylan:

- ako imate **teške probleme s disanjem tijekom spavanja (teški poremećaji disanja u snu)**.
- ako Vam je rečeno da imate **poremećen elektrokardiogram**.
- ako imate **simptome usporene brzine srčanih otkucaja (npr. omaglicu, mučninu, osjećaj lupanja srca)**.
- ako uzimate **lijekove koji usporavaju brzinu srčanih otkucaja** (kao što su beta blokatori, verapamil, diltiazem ili ivabradin, digoksin, antikolinesteraze ili pilokarpin).
- ako ste u prošlosti **iznenada izgubili svijest ili se onesvijestili (sinkopa)**.
- ako se **planirate cijepiti**.
- ako **nikada niste imali vodene kozice**.
- ako imate ili ste imali **smetnje vida** ili druge znakove oticanja u središnjem vidnom području (makuli) u stražnjem dijelu oka (stanje koje se naziva makularni edem, pogledajte u nastavku), upalu ili infekciju oka (uveitis) ili ako imate **šećernu bolest** (koja može uzrokovati probleme s očima).
- ako imate **probleme s jetrom**.
- ako imate **povišeni krvni tlak koji se ne može kontrolirati lijekovima**.
- ako imate **teške probleme s plućima** ili pušački kašalj.

Ako bilo što od toga vrijedi za Vas ili niste sigurni, **razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Fingolimod Mylan.**

Usporena brzina srčanih otkucaja (bradikardija) i nepravilni otkucaji srca

Na početku liječenja ili nakon uzimanja prve doze od 0,5 mg kad se prebacujete s doze od 0,25 mg dnevno, Fingolimod Mylan uzrokuje usporavanje brzine srčanih otkucaja. Kao rezultat toga mogli biste osjećati omaglicu ili umor, ili svjesno osjećati otkucaje srca, ili Vam krvni tlak može pasti. **Ako su ti učinci teški, obratite se svom liječniku jer će Vam možda odmah biti potrebno liječenje.** Fingolimod Mylan može uzrokovati i nepravilne otkucaje srca, osobito nakon prve doze. Nepravilni otkucaji srca obično se vraćaju u normalu za manje od jednog dana. Usporena brzina srčanih otkucaja obično se vraća u normalu u roku od mjesec dana. U tom se razdoblju obično ne očekuju klinički značajni učinci na brzinu srčanih otkucaja.

Liječnik će Vas zamoliti da ostanete u ambulanti ili klinici najmanje 6 sati, uz mjerenje pulsa i krvnog tlaka svakog sata, nakon uzimanja prve doze lijeka Fingolimod Mylan ili nakon uzimanja prve doze od 0,5 mg kad se prebacujete s doze od 0,25 mg dnevno, kako bi se mogle poduzeti odgovarajuće mjere u

slučaju nuspojava koje se javljaju na početku liječenja. Trebate obaviti elektrokardiogram prije uzimanja prve doze lijeka Fingolimod Mylan te nakon 6-satnog razdoblja praćenja. Liječnik će Vam možda kontinuirano pratiti elektrokardiogram u tom razdoblju. Ako nakon 6-satnog razdoblja imate vrlo spore srčane otkucaje ili se otkucaji usporavaju, ili ako Vaš elektrokardiogram pokazuje nepravilnosti, možda će Vas trebati motriti tijekom duljeg razdoblja (najmanje još 2 sata, a moguće i preko noći) dok se poremećaji ne povuku. Isto vrijedi i ako nastavljate liječenje lijekom Fingolimod Mylan nakon prekida liječenja, ovisno o tome koliko je dug bio prekid i koliko ste dugo prije prekida uzimali Fingolimod Mylan.

Ako imate nepravilne ili poremećene otkucaje srca, ili ako kod Vas postoji rizik od nepravilnih ili poremećenih otkucaja srca, ako Vam je elektrokardiogram poremećen ili ako imate srčanu bolest ili zatajenje srca, Fingolimod Mylan možda nije odgovarajući lijek za Vas.

Ako ste u prošlosti doživjeli iznenadan gubitak svijesti ili usporenu brzinu srčanih otkucaja, Fingolimod Mylan možda nije odgovarajući lijek za Vas. Vaše će stanje ocijeniti kardiolog (stručnjak za srce), koji će preporučiti kako da započnete liječenje lijekom Fingolimod Mylan, što uključuje i praćenje preko noći.

Ako uzimate lijekove koji mogu uzrokovati usporavanje brzine srčanih otkucaja, Fingolimod Mylan možda nije odgovarajući lijek za Vas. Vaše će stanje morati ocijeniti kardiolog koji će provjeriti možete li se prebaciti na neki drugi lijek koji ne usporava brzinu srčanih otkucaja kako bi se omogućilo liječenje lijekom Fingolimod Mylan. Ako takvo prebacivanje nije moguće, kardiolog će savjetovati kako biste trebali započeti liječenje lijekom Fingolimod Mylan, što uključuje i praćenje preko noći.

Ako nikad niste imali vodene kozice

Ako nikad niste imali vodene kozice, liječnik će Vam provjeriti imunitet protiv virusa koji ih uzrokuje (virus varicella zoster). Ako niste zaštićeni od virusa, možda ćete se trebati cijepiti prije nego što počnete liječenje lijekom Fingolimod Mylan. Ako je to slučaj, liječnik će odgoditi početak liječenja lijekom Fingolimod Mylan dok ne prođe mjesec dana od dovršetka punog ciklusa cijepljenja.

Infekcije

Fingolimod Mylan snižava broj bijelih krvnih stanica (osobito broj limfocita). Bijele krvne stanice bore se protiv infekcije. Dok uzimate Fingolimod Mylan (i do 2 mjeseca nakon što ga prestanete uzimati) mogli biste lakše dobiti neku infekciju. Bilo koja infekcija koju već imate mogla bi se pogoršati. Infekcije bi mogle biti ozbiljne i opasne po život. Ako mislite da imate infekciju, ili imate vrućicu, osjećate se kao da imate gripu, imate herpes zoster ili imate glavobolju popraćenu ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlost, mučninom, osipom i/ili smetenošću ili epileptičkim napadajima (to mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa uzrokovani gljivičnom ili herpes virusnom infekcijom), odmah kontaktirajte svog liječnika jer se može raditi o ozbiljnom i po život opasnom stanju.

Prijavljene su HPV infekcije (uzrokovane humanim papiloma virusom, HPV-om), uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om u bolesnika koji su liječeni lijekom Fingolimod Mylan. Vaš liječnik će razmotriti trebate li se cijepiti cjepivom protiv HPV-a prije započinjanja liječenja. Ako ste žena, Vaš liječnik će preporučiti i probir na HPV.

PML

PML je rijetki poremećaj mozga uzrokovan infekcijom koja može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti. Vaš će liječnik organizirati snimanje magnetskom rezonancijom (MR) prije početka liječenja i tijekom liječenja kako bi pratio rizik od PML-a.

Ako mislite da Vam se MS pogoršava ili ako primijetite bilo kakve nove simptome, primjerice promjene raspoloženja ili ponašanja, novu ili pogoršanu slabost na jednoj strani tijela, promjene u vidu, smetenost, gubitak pamćenja ili poteškoće u govoru i komunikaciji, obratite se svom liječniku što je prije moguće. Ovo mogu biti simptomi PML-a. Također razgovarajte sa svojim partnerom ili

skrbnicima i obavijestite ih o svom liječenju. Mogu se pojaviti simptomi kojih sami možda ne biste bili svjesni.

Ako obolite od PML-a, PML se može liječiti i Vaše liječenje lijekom Fingolimod Mylan će biti prekinuto. Neke osobe mogu dobiti upalnu reakciju dok se Fingolimod Mylan uklanja iz tijela. Ova reakcija (poznata kao upalni sindrom imunološke rekonstitucije ili IRIS) može dovesti do pogoršanja Vašeg stanja, uključujući pogoršanje funkcije mozga.

Makularni edem

Prije nego što počnete uzimati Fingolimod Mylan, ako imate ili ste imali smetnje vida ili druge znakove oticanja u središnjem vidnom području (makuli) u stražnjem dijelu oka, upalu ili infekciju oka (uveitis) ili šećernu bolest, liječnik će možda zatražiti da obavite očni pregled.

Vaš će liječnik možda zatražiti da obavite očni pregled 3 do 4 mjeseca nakon početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan.

Makula („žuta pjega“) je malo područje mrežnice u stražnjem dijelu oka koje Vam omogućuje da jasno i oštro vidite oblike, boje i pojedinosti. Fingolimod Mylan može uzrokovati oticanje u makuli, a to se stanje zove makularni edem. Oticanje se obično događa u prva 4 mjeseca liječenja.

Mogućnost da će se kod Vas razviti makularni edem veća je ako imate **šećernu bolest** ili ste imali upalu oka koja se zove uveitis. U tim slučajevima liječnik će htjeti da redovito obavljate očne preglede da bi se mogao otkriti makularni edem.

Ako ste imali makularni edem, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što nastavite liječenje lijekom Fingolimod Mylan.

Makularni edem može uzrokovati neke od istih simptoma s vidom kao i napadaj MS-a (optički neuritis). U početku možda neće biti nikakvih simptoma. Svakako obavijestite svog liječnika ako osjetite ikakve promjene u svom vidu.

Liječnik će možda zatražiti da obavite očni pregled, osobito ako:

- središte Vašeg vidnog polja postane mutno ili ima sjene,
- razvijete slijepu pjegu u središtu vidnog polja,
- imate poteškoća u razabiranju boja ili sitnijih detalja.

Testovi funkcije jetre

Ako imate teške probleme s jetrom, ne smijete uzimati Fingolimod Mylan. Lijek može utjecati na funkciju Vaše jetre. Vjerojatno nećete osjetiti nikakve simptome, ali ako primijetite žutilo kože ili bjeloočnica, neuobičajeno tamnu mokraću (smeđe boje), bol s desne strane trbuha (abdomena), umor, osjećaj manje gladi nego obično ili neobjašnjivu mučninu i povraćanje, **odmah o tome obavijestite svoga liječnika.**

Ako osjetite bilo koji od tih simptoma nakon početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Prije, tijekom i nakon liječenja, liječnik će zatražiti krvne pretrage da bi pratio funkciju Vaše jetre. Ako rezultati pretraga ukažu na postojanje problema s jetrom, možda ćete morati prekinuti liječenje lijekom Fingolimod Mylan.

Visoki krvni tlak

Budući da Fingolimod Mylan uzrokuje blago povišenje krvnog tlaka, liječnik će možda htjeti redovito kontrolirati Vaš krvni tlak.

Plućne tegobe

Fingolimod Mylan ima blagi učinak na funkciju pluća. Kod bolesnika koji imaju teške plućne probleme ili pušački kašalj mogla bi postojati veća vjerojatnost za razvoj nuspojava.

Krvna slika

Željeni učinak liječenja lijekom Fingolimod Mylan je smanjenje broja bijelih krvnih stanica u Vašoj krvi. On će se obično vratiti na normalu u roku od 2 mjeseca nakon prekida liječenja. Ako trebate obaviti ikakve krvne pretrage, recite liječniku da uzimate Fingolimod Mylan. U suprotnom, Vaš liječnik možda neće moći razumjeti rezultate pretraga, a za određene vrste krvnih pretraga liječnik će možda morati uzeti više od uobičajene količine krvi.

Prije nego što počnete liječenje lijekom Fingolimod Mylan liječnik će potvrditi imate li dovoljno bijelih krvnih stanica u krvi i možda će htjeti to redovito provjeravati. U slučaju da nemate dovoljno bijelih krvnih stanica, možda ćete morati prekinuti liječenje.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Bolest koja se naziva sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) rijetko je zabilježena u bolesnika s MS-om liječenih lijekom Fingolimod Mylan. Simptomi mogu uključivati iznenadni nastup teške glavobolje, smetenost, napadaje i promjene vida. Obratite se odmah svom liječniku ako osjetite bilo koji od tih simptoma tijekom liječenja, jer bi moglo biti ozbiljno.

Rak

U bolesnika s multiplom sklerozom koji uzimaju fingolimod prijavljene su različite vrste raka kože. Odmah obavijestite svog liječnika ako na koži primijetite bilo kakve čvoriće (npr. sjajne perlaste čvoriće), mrlje ili otvorene rane koje ne zacjeljuju tjednima. Simptomi raka kože mogu uključivati abnormalni rast ili promjene tkiva kože (npr. neuobičajeni madeži) s promjenom boje, oblika ili veličine tijekom vremena. Prije nego počnete uzimati Fingolimod Mylan, morate obaviti pregled kože kako bi se provjerilo imate li bilo kakvih čvorića na koži. Tijekom liječenja lijekom Fingolimod Mylan liječnik će Vam isto tako redovito pregledavati kožu. Ako se jave problemi s kožom, liječnik Vas može uputiti dermatologu koji će nakon konzultacija možda odlučiti da morate dolaziti na redovite kontrole.

Vrsta raka limfnog sustava (limfom) zabilježena je u bolesnika s MS-om liječenim fingolimodom.

Izlaganje suncu i zaštita od sunca

Fingolimod slabi Vaš imunološki sustav. To povećava rizik od nastajanja raka, naročito raka kože. Nužno je da ograničite izlaganje suncu i UV zrakama na način da:

- nosite prikladnu zaštitnu odjeću.
- redovito nanosite kremu za sunčanje s visokim stupnjem UV zaštite.

Neuobičajene lezije u mozgu povezane s relapsom multiple skleroze

Prijavljeni su rijetki slučajevi neuobičajeno velikih lezija u mozgu koje se povezuju s relapsom multiple skleroze u bolesnika koji se liječe fingolimodom. U slučaju teškog relapsa Vaš liječnik će razmotriti snimanje mozga magnetskom rezonancijom kako bi procijenio stanje te će odlučiti trebate li prestati s liječenjem.

Prebacivanje s drugih liječenja na Fingolimod Mylan

Liječnik će Vas možda odmah prebaciti s liječenja beta interferonom, glatirameracetatom ili dimetilfumaratom na liječenje lijekom Fingolimod Mylan ako nema znakova poremećaja uzrokovanih Vašim prethodnim liječenjem. Liječnik će možda morati obaviti krvnu pretragu da bi se isključili takvi poremećaji. Nakon prestanka uzimanja natalizumaba možda ćete morati čekati 2-3 mjeseca prije početka liječenja lijekom Fingolimod Mylan. Da biste se prebacili s teriflunomida, liječnik Vam može savjetovati da pričekate određeno vrijeme ili da prođete kroz postupak ubrzane eliminacije. Ako ste se liječili alemtuzumabom, potrebna je temeljita procjena i razgovor s Vašim liječnikom da bi se odlučilo je li Fingolimod Mylan primjeren za Vas.

Žene reproduktivne dobi

Ako se koristi tijekom trudnoće, Fingolimod Mylan može naškoditi nerođenom djetetu. Prije početka liječenja Vaš liječnik će Vam objasniti rizik i zatražiti da napravite test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni. Vaš liječnik će Vam dati karticu na kojoj je objašnjeno zašto ne smijete

zatrudnjeti dok uzimate Fingolimod Mylan. Također je objašnjeno što trebate raditi kako biste izbjegli trudnoću dok uzimate ovaj lijek. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 2 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio Trudnoća i dojenje).

Pogoršanje multiple skleroze nakon prekida liječenja lijekom Fingolimod Mylan

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ni mijenjati dozu bez da prvo razgovarate sa svojim liječnikom.

Odmah obavijestite svog liječnika ako mislite da Vam se multipla skleroza pogoršava nakon prekida liječenja lijekom Fingolimod Mylan. To može biti ozbiljno (vidjeti „Ako prestanete uzimati Fingolimod Mylan“ u dijelu 3 i također dio 4, „Moguće nuspojave“).

Starija populacija

Iskustvo s fingolimodom u starijih bolesnika (starijih od 65) je ograničeno. Porazgovarajte sa svojim liječnikom ako ste oko bilo čega zabrinuti.

Djeca i adolescenti

Fingolimod Mylan nije namijenjen za upotrebu u djece mlađe od 10 godina, budući da nije bila ispitivana u bolesnika oboljelih od MS-a u ovoj dobnoj skupini.

Upozorenja i mjere opreza navedena iznad također vrijede i za djecu i adolescente. Sljedeće informacije posebno su važne za djecu i adolescente i njihove skrbnike:

- Prije nego počnete uzimati Fingolimod Mylan, Vaš liječnik će provjeriti Vaš status cijepljenja. Ako niste primili određena cjepiva, možda će biti potrebno da ih dobijete prije nego počnete uzimati lijek.
- Kad prvi put uzmete Fingolimod Mylan ili kad se prebacite s dnevne doze od 0,25 mg na dnevnu dozu od 0,5 mg, Vaš liječnik će pratiti brzinu srčanih otkucaja (vidjeti „Usporena brzina srčanih otkucaja (bradikardija) i nepravilni otkucaji srca“ u prethodnom tekstu).
- Ako ste doživjeli konvulzije ili napadaje prije ili tijekom uzimanja lijeka Fingolimod Mylan, obavijestite svog liječnika.
- Ako patite od depresije ili tjeskobe ili ako postanete depresivni ili tjeskobni dok uzimate Fingolimod Mylan, obavijestite svog liječnika. Možda će vas trebati pažljivo pratiti.

Drugi lijekovi i Fingolimod Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- **Lijekove koji oslabljuju ili moduliraju imunološki sustav**, uključujući **druge lijekove koji se koriste za liječenje MS-a**, kao što su beta interferon, glatirameracetat, natalizumab, mitoksantron, teriflunomid, dimetilfumarat ili alemtuzumab. Ne smijete upotrebljavati Fingolimod Mylan zajedno s takvim lijekovima jer bi to moglo pojačati učinak na imunološki sustav (pogledajte također „Nemojte uzimati Fingolimod Mylan“).
- **Kortikosteroide**, zbog mogućeg dodatnog učinka na imunološki sustav.
- **Cjepiva**. Ako trebate primiti cjepivo, prvo se obratite svom liječniku za savjet. Za vrijeme i do 2 mjeseca nakon liječenja lijekom Fingolimod Mylan ne smijete primiti određene vrste cjepiva (živa oslabljena cjepiva) jer bi ona mogla potaknuti infekciju koju bi inače trebala spriječiti. Druga cjepiva možda neće djelovati kao inače ako se primaju tijekom ovog razdoblja.
- **Lijekove koji usporavaju otkucaje srca** (primjerice beta blokatori, poput atenolola). Upotreba lijeka Fingolimod Mylan zajedno s takvim lijekovima mogla bi dodatno usporiti otkucaje srca u prvim danima nakon početka liječenja.
- **Lijekove za nepravilne otkucaje srca** poput kinidina, dizopiramida, amiodarona ili sotalola. Ne smijete uzimati Fingolimod Mylan ako uzimate takav lijek jer bi on mogao pojačati učinak na nepravilne otkucaje srca (pogledajte također „Nemojte uzimati Fingolimod Mylan“).
- **Druge lijekove**:
 - inhibitore proteaze, antiinfektivne lijekove poput ketokonazola, azolne antifungalne lijekove, klaritromicin ili telitromicin.
 - karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenitoin, efavirenz ili gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (potencijalni rizik smanjene djelotvornosti lijeka Fingolimod Mylan).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nemojte koristiti lijek Fingolimod Mylan tijekom trudnoće, ako pokušavate zatrudnjeti ili ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti i ne koristite učinkovitu kontracepciju. Ako se Fingolimod Mylan koristi tijekom trudnoće, postoji rizik da se naškodi nerođenom djetetu. Stopa urođenih mana uočena u beba koje su bile izložene lijeku Fingolimod Mylan tijekom trudnoće je oko 2 puta veća od stope uočene u općoj populaciji (u kojoj je stopa urođenih mana oko 2-3 %). Najčešće prijavljene mane uključivale su srčane, bubrežne i mišićno koštane mane.

Stoga, ako ste žena reproduktivne dobi:

- prije nego što započnete liječenje lijekom Fingolimod Mylan liječnik će Vas informirati o riziku za nerođeno dijete i zatražiti da napravite test na trudnoću, kako bi provjerio da niste trudni, i
- morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek i još dva mjeseca nakon što ga prestanete uzimati kako biste izbjegli trudnoću. Porazgovarajte sa svojim liječnikom o pouzdanim metodama kontracepcije.

Vaš liječnik će Vam dati karticu na kojoj je objašnjeno zašto ne smijete zatrudnjeti dok uzimate Fingolimod Mylan.

Ako zatrudnite dok uzimate Fingolimod Mylan, odmah obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik će odlučiti da se prekine liječenje (vidjeti „Ako prestanete uzimati Fingolimod Mylan“ u dijelu 3 i također dio 4 „Moguće nuspojave“). Provest će se specijalizirano prenatalno praćenje.

Dojenje

Ne smijete dojiti dok uzimate Fingolimod Mylan. Lijek može prijeći u majčino mlijeko i postoji rizik od ozbiljnih nuspojava za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječnik će Vam reći da li Vam bolest dozvoljava da sigurno upravljate vozilima, uključujući bicikl, i strojevima. Ne očekuje se da bi Fingolimod Mylan mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Međutim, na početku liječenja morat ćete ostati u liječničkoj ambulanti ili klinici tijekom 6 sati nakon uzimanja prve doze lijeka. Vaša sposobnost upravljanja vozilima i strojevima mogla bi za to vrijeme biti narušena, a potencijalno i nakon tog vremenskog razdoblja.

3. Kako uzimati Fingolimod Mylan

Liječenje lijekom Fingolimod Mylan će nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju multiple skleroze.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

Odrasli

Doza je jedna kapsula od 0,5 mg na dan.

Djeca i adolescenti (10 i više godina)

Doza ovisi o tjelesnoj težini:

- *Djeca i adolescenti s tjelesnom težinom jednakom ili manjom od 40 kg: jedna kapsula od 0,25 mg na dan.*
- *Djeca i adolescenti s tjelesnom težinom iznad 40 kg: jedna kapsula od 0,5 mg na dan.*

Djecu i adolescente koji započinju s jednom kapsulom od 0,25 mg na dan i kasnije dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg liječnik će uputiti da se prebace na jednu kapsulu od 0,5 mg na dan. U ovom slučaju preporučuje se ponoviti razdoblje motrenja prve doze.

Fingolimod Mylan dostupan je samo u tvrdim kapsulama od 0,5 mg koje nisu prikladne za djecu i adolescente s tjelesnom težinom jednakom ili manjom od 40 kg.

Na tržištu postoje drugi lijekovi koji sadrže fingolimod, a koji su dostupni u jačinama od 0,25 mg. Obratite se liječniku ili ljekarniku.

Nemojte premašiti preporučenu dozu.

Fingolimod Mylan je za primjenu kroz usta.

Uzimajte Fingolimod Mylan jedanput na dan uz čašu vode. Kapsule je uvijek potrebno progutati cijele, bez otvaranja. Lijek možete uzimati s hranom ili bez nje.

Uzimanje lijeka Fingolimod Mylan u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da se sjetite kada trebate uzeti lijek.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati lijek, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Ako uzmete više lijeka Fingolimod Mylan nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Fingolimod Mylan

Ako ste ovaj lijek uzimali manje od mjesec dana i cijeli dan zaboravite uzeti jednu dozu, nazovite svog liječnika prije nego što uzmete sljedeću dozu. Liječnik će možda odlučiti staviti Vas na promatranje u vrijeme kad uzmete sljedeću dozu.

Ako ste uzimali Fingolimod Mylan najmanje mjesec dana i zaboravili uzimati terapiju više od 2 tjedna, nazovite svog liječnika prije nego što uzmete sljedeću dozu. Liječnik će možda odlučiti staviti Vas na promatranje u vrijeme kad uzmete sljedeću dozu. Međutim, ako ste zaboravili terapiju uzimati do 2 tjedna, možete uzeti sljedeću dozu prema planu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Fingolimod Mylan

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ni mijenjati dozu bez da prvo razgovarate sa svojim liječnikom.

Fingolimod Mylan će ostati u Vašem tijelu do 2 mjeseca nakon što ga prestanete uzimati. Broj Vaših bijelih krvnih stanica (broj limfocita) također bi mogao ostati nizak za to vrijeme, a nuspojave opisane u ovoj uputi još uvijek bi se mogle pojaviti. Nakon prestanka uzimanja lijeka možda ćete trebati pričekati 6-8 tjedana prije nego što započnete novu terapiju za MS.

Ako morate ponovo početi uzimati Fingolimod Mylan više od 2 tjedna nakon što ste ga prestali uzimati, učinak na brzinu srčanih otkucaja koji se obično javlja kada se liječenje prvi put započne mogao bi se ponovo pojaviti pa ćete trebati biti na praćenju u liječničkoj ambulanti ili klinici radi ponovnog započinjanja liječenja. Ne započinjite ponovno uzimati ovaj lijek nakon što ste ga prestali uzimati na više od dva tjedna ako prethodno niste zatražili savjet svog liječnika.

Vaš liječnik će odlučiti trebate li, i na koji način, biti praćeni nakon prekida uzimanja lijeka Fingolimod Mylan. Odmah obavijestite svog liječnika ako mislite da Vam se multipla skleroza pogoršava nakon prekida liječenja lijekom Fingolimod Mylan. To bi moglo biti ozbiljno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke bi nuspojave mogle biti ili postati ozbiljne

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- kašljanje sa sluzi, osjećaj nelagode u prsnoj koži, vrućica (znakovi poremećaja pluća)
- infekcija herpes virusom (herpes zoster) sa simptomima kao što su mjehurići, peckanje, svrbež ili bol kože, obično na gornjem dijelu tijela ili licu. Drugi simptomi mogli bi biti vrućica i slabost u ranim fazama infekcije, nakon čega slijedi utrnulost, svrbež ili crvene mrlje uz tešku bol.
- usporeni otkucaji srca (bradikardija), nepravilni otkucaji srca
- vrsta raka koji se zove karcinom bazalnih stanica, a često se javlja u obliku perlastog čvorića, iako može biti i drugačijeg oblika
- poznato je da se depresija i tjeskoba javljaju s većom učestalošću u populaciji oboljelih od multiple skleroze te su također prijavljene u pedijatrijskih bolesnika koji su liječeni fingolimodom
- gubitak tjelesne težine.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala pluća sa simptomima kao što su vrućica, kašalj, otežano disanje
- makularni edem (oticanje u središnjem vidnom području mrežnice u stražnjem dijelu oka) sa simptomima kao što su sjene ili slijepa pjega u središtu vidnog polja, zamućen vid, problemi s razabiranjem boja ili detalja
- smanjenje broja trombocita u krvi što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica
- zloćudni melanom (vrsta raka kože koji se obično razvije iz nepravilnog madeža). Mogući znakovi melanoma uključuju madeže koji mijenjaju veličinu, oblik, uzdignutost ili boju tijekom vremena ili novi madeži. Madeži mogu svrbjeti, krvariti ili ulcerirati
- konvulzije, napadaji (češće u djece i adolescenata nego u odraslih).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- poremećaj koji se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Simptomi mogu uključivati iznenadni nastup teške glavobolje, smetenost, napadaje i/ili smetnje vida
- limfom (vrsta raka koji zahvaća limfni sustav)
- karcinom pločastih stanica: vrsta raka kože koja se može pojaviti kao čvrsti crveni čvor, ranica s krastom ili nova ranica na postojećem ožiljku

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- promjena elektrokardiograma (inverzija T-vala)
- tumor povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8 (Kaposijev sarkom).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije uključujući simptome osipa ili koprivnjače praćene svrbežom, oticanje usana, jezika ili lica, za koje postoji veća vjerojatnost da će se javiti na dan kad počnete uzimati Fingolimod Mylan
- znakovi bolesti jetre (uključujući zatajenje jetre) kao što je žutilo kože ili bjeloočnica (žutica), mučnina ili povraćanje, bol s desne strane trbuha (abdomena), tamna mokraća (smeđe boje),

- osjećaj manje gladi nego inače, umor i abnormalni testovi funkcije jetre. U vrlo malom broju slučajeva zatajenje jetre moglo bi dovesti do transplantacije jetre
- rizik od rijetke infekcije mozga koja se zove progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Simptomi PML-a mogu biti slični relapsu MS-a. Mogu se pojaviti i simptomi kojih možda nećete biti svjesni, kao što su promjene u raspoloženju ili ponašanju, gubitak pamćenja, poteškoće s govorom i komunikacijom, koje će Vaš liječnik morati podrobnije istražiti da bi isključio PML. Stoga, ako mislite da Vam se MS pogoršava ili ako Vi ili Vaši bližnji primijetite bilo kakve nove ili neobične simptome, vrlo je važno da se što prije obratite svom liječniku
 - upalni poremećaj nakon prestanka liječenja lijekom Fingolimod Mylan (poznat kao upalni sindrom imunološke rekonstitucije ili IRIS)
 - kriptokokne infekcije (vrsta gljivične infekcije), uključujući kriptokokni meningitis sa simptomima kao što su glavobolja popraćena ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlost, mučninom i/ili smetenošću
 - karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože). Mogući znakovi karcinoma Merkelovih stanica uključuju bezbolnu kvržicu boje mesa ili plavkasto-crvenu, često na licu, glavi ili vratu. Karcinom Merkelovih stanica također se može pojaviti kao čvrsti bezbolni čvor ili masa. Dugotrajna izloženost suncu i slab imunološki sustav mogu utjecati na rizik razvoja karcinoma Merkelovih stanica
 - nakon prekida liječenja lijekom Fingolimod Mylan simptomi multiple skleroze se mogu vratiti i postati teži nego što su bili prije ili tijekom liječenja.
 - autoimuni oblik anemije (smanjene količine crvenih krvnih stanica) u kojem su crvene krvne stanice uništene (autoimuna hemolitička anemija).

Ako osjetite bilo što od navedenoga, **odmah obavijestite svoga liječnika.**

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija virusom gripe, sa simptomima kao što su umor, zimica, grlobolja, tupi bolovi u zglobovima ili mišićima, vrućica
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (sinusitis)
- glavobolja
- proljev
- bol u leđima
- krvne pretrage koje pokazuju više razine jetrenih enzima
- kašalj

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- tineja, gljivične infekcije kože (*tinea versicolor*)
- omaglica
- teška glavobolja, često popraćena mučninom, povraćanjem i osjetljivošću na svjetlost (znakovi migrene)
- niska razina bijelih krvnih stanica (limfocita, leukocita)
- slabost
- crveni osip koji svrbi i pecka (ekcem)
- svrbež
- povišena razina masnoća u krvi (triglicerida)
- gubitak kose
- osjećaj nedostatka zraka
- depresija
- zamućen vid (pogledajte također odjeljak o makularnom edemu pod naslovom „Neke bi nuspojave mogle biti ili postati ozbiljne“)
- hipertenzija (Fingolimod Mylan može uzrokovati blago povišenje krvnog tlaka)
- bol u mišićima
- bol u zglobovima

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- niska razina određenih bijelih krvnih stanica (neutrofila)
- depresivno raspoloženje
- mučnina.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- rak limfnog sustava (limfom)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- periferno oticanje.

Ako se bilo koja od navedenih nuspojava pogorša, **obavijestite svog liječnika.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fingolimod Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera/bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fingolimod Mylan sadrži

- Djelatna tvar je fingolimod. Jedna kapsula sadrži 0,5 mg fingolimoda (u obliku fingolimodklorida).
- Drugi sastojci su:
 - Sadržaj kapsule: kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, glicin, koloidni, bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat.
 - Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172) i crveni željezov oksid (E 172).
 - Tinta za označavanje: šelak (E 904), propilenglikol (E 1520), crni željezov oksid (E 172) i kalijev hidroksid.

Kako Fingolimod Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrda kapsula (kapsula) smeđe narančaste kapice s neprozirnim bijelim tijelom, s crno otisnutom oznakom „MYLAN“ preko oznake „FD 0.5“ na kapici i na tijelu.

Fingolimod Mylan 0,5 mg kapsule dostupne su u sljedećim pakiranjima:

blister pakiranja 28, 30, 84 ili 98 tvrdih kapsula

višestruka pakiranja s po 3 kutije od kojih svaka sadrži 28 tvrdih kapsula

kalendarska pakiranja koja sadrže 28 ili 84 tvrde kapsule
blister pakiranja s jediničnim dozama koja sadrže 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 ili 98 x 1 tvrdih kapsula
bočice s 90 ili 100 tvrdih kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač(i)

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

Viatris Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Njemačka.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

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

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatris OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatris Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.