

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszulák

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes kapszula 0,5 mg fingolimodot tartalmaz (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

A kapszula felső része barnás-narancssárga, az alsó része fehér opálos, a felső és alsó részen is fekete tintával jelzett „MYLAN” és „+FD 0,5” felirattal van ellátva. Mérete: kb. 16 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fingolimod Mylan betegségmódosító kezelésként önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplex kezelésére a következő felnőtt és 10 éves vagy annál idősebb gyermek és serdülők esetében:

- azon betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelő betegségmódosító terápiával történt kezelés ellenére a betegség nagyon aktív (a kivételekről és a kiürülési időkről lásd a 4.4 és az 5.1 pontot)

vagy

- azon betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több gadolinium-dúsulással járó lézió látható az agyi mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálattal (MRI), vagy jelentős növekedés volt a T2 léziókban a legutóbbi MR-lelethez képest.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplexben tapasztalattal rendelkező orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Felnőtteknél a fingolimod javasolt adagja naponta egyszer egy 0,5 mg-os kapszula, szájon át bevéve.

Gyermekek és serdülők esetében (10 éves vagy annál idősebb) a javasolt adag a testsúlytól függ:

- ≤ 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők: naponta egyszer egy 0,25 mg-os kapszula, szájon át bevéve.
- > 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők esetében: naponta egyszer egy 0,5 mg-os kapszula, szájon át bevéve.

Azon gyermekeket és serdülőket, akiknél a kezelést 0,25 mg-os kapszulával kezdik, majd azt követően a stabil testtömegük 40 kg fölé nő, át kell állítani a 0,5 mg-os kapszulára.

A naponta 0,25 mg-ról 0,5 mg-ra történő átállítás során az első adag bevételekor javasolt a kezelés megkezdésekor alkalmazott monitorozást elvégezni.

A Fingolimod Mylan nem érhető el 0,25 mg-os erősségben. Ezzel az adaggal forgalomban lévő egyéb fingolimodot tartalmazó gyógyszereket kell alkalmazni.

A kezelés megszakítása után az első dózis esetén ugyanaz a monitorozás javasolt, mint a kezelés elkezdésekor, ha:

- A kezelést 1 vagy több napra megszakítják a kezelés első 2 hete alatt.
- A kezelést több mint 7 napra megszakítják a kezelés 3. és 4. hete alatt.
- Több mint 2 hétre, egy hónapos kezelés után.

Ha a kezelés félbeszakítása a fentieknél rövidebb ideig tart, akkor a kezelést a következő adaggal az eredeti terv szerint kell folytatni (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Fingolimod Mylan a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó kevés adat miatt a 65 éves és idősebb betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A fingolimodot a sclerosis multiplex miatt végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatokban vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A klinikai farmakológiai vizsgálatok alapján az enyhe - súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Májkárosodás

A Fingolimod Mylan a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont). Noha az enyhe - közepes súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges, a kezelés elkezdésekor ezeknél a betegeknél elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A 10–12 éves gyermekek esetében nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

A fingolimod biztonságosságát és hatásosságát 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer szájon át alkalmazandó.

A Fingolimod Mylan bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is (lásd 5.2 pont).

A kapszulákat mindig egészben kell lenyelni, nem szabad kinyitni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- Immunhiányos szindróma.
- Olyan betegeknél, akiknél fokozott az opportunista fertőzések kockázata, beleértve a legyengült immunrendszerű betegeket is (köztük azokat, akik jelenleg kapnak immunszuppresszív kezelést vagy azokat, akiknek az immunrendszere korábbi kezelés miatt gyengült le).
- Feltételezett vagy igazolt progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) (lásd 4.4 pont).
- Súlyos, aktív fertőzések, aktív, krónikus fertőzések (hepatitis, tuberculosis).

- Aktív malignus megbetegedések.
- Súlyos fokú májkárosodás (Child–Pugh C stádium).
- Az előző 6 hónapban myocardialis infarctusban (MI), instabil angina pectorisban, stroke-ban/transiens ischaemiás attackban (TIA), dekompenzált (kórházi kezelést igénylő) szívelégtelenségben, vagy New York Heart Association (NYHA) III/IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).
- Az Ia osztályú vagy III. osztályú antiarrhythmias gyógyszerekkel végzett antiarrhythmias kezelést igénylő, súlyos szívritmuszavarokban szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).
- Másodfokú, Mobitz II. típusú atrioventricularis (AV)-blockban vagy harmadfokú AV-blockban vagy sick sinus szindrómában szenvedő betegek, ha nincs pacemakerük (lásd 4.4 pont).
- Olyan betegek, akiknek a kiindulási QTc-távolságuk ≥ 500 ms (lásd 4.4 pont).
- Terhesség során, illetve olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Bradyarrhythmia

A kezelés elkezdése a szívfrekvencia átmeneti csökkenését eredményezi, mely lassult atrioventricularis átvezetéssel is társulhat, beleértve az átmeneti, spontán megszűnő teljes AV-blockról szóló izolált jelentéseket (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Az első adag után a szívfrekvencia csökkenése egy órán belül elkezdődik, és 6 órán belül a legkifejezettebb. Ez az adagolást követő hatás a következő napokban fennáll, bár rendszerint enyhébb mértékben, és a következő hetekben általában csökken. Az adagolás folytatása mellett az átlagos szívfrekvencia egy hónapon belül visszatér a kiindulási szintre. Ugyanakkor egyes betegeknél előfordulhat, hogy a szívfrekvencia az első hónap végére nem tér vissza a kiindulási szintre. A vezetési zavarok jellemző módon átmenetiek és tünetmentesek voltak. A kezelésükre általában nem volt szükség, és a kezelés első 24 óráján belül megszűntek. Ha szükséges, a szívfrekvencia fingolimod által kiváltott csökkenése atropin vagy izoprenalin parenterális adagolásával visszafordítható.

A Fingolimod Mylan első dózisa előtt és 6 órával az után minden betegnél elektrokardiogram (EKG) vizsgálatot és vérnyomásmérést kell végezni. Minden betegnél óránkénti pulzusszám- és vérnyomásméréssel 6 órán keresztül monitorozni kell a bradycardia okozta jeleket és tüneteket. Ez alatt a 6 órás időszak alatt folyamatos (valós idejű) EKG-monitorozás javasolt.

A 0,25 mg-ról 0,5 mg napi adagra történő átállítás során az első adag bevételekor javasolt a kezelés megkezdésekor alkalmazott óvintézkedéseket megtenni.

Amennyiben az adagolást követően bradyarrhythmiaival összefüggő tünetek jelentkeznek, akkor megfelelő klinikai kezelést kell kezdeni, és a monitorozást a tünetek megszűnéséig folytatni kell. Amennyiben egy betegnél az első dózis monitorozásának ideje alatt gyógyszeres beavatkozásra van szükség, akkor egy egész éjszakán át tartó, egészségügyi intézményben végzett monitorozást kell kezdeni, és az első dózissal járó monitorozási stratégiát a Fingolimod Mylan második dózisa után is meg kell ismételni.

Ha a szívfrekvencia az első dózis beadása óta a 6. órában a legalacsonyabb (ami arra utal, hogy lehet, hogy a szívre gyakorolt maximális farmakodinamias hatás még nem alakult ki), akkor a monitorozást legalább 2 órával meg kell hosszabbítani, mindaddig, amíg a pulzusszám újra emelkedni nem kezd. Ezen kívül, ha 6 óra múlva a percnkénti szívfrekvencia felnőtteknél < 45 , tizenkét éves vagy annál idősebb gyermekeknél < 55 , illetve tíz és tizenkét éves kor közötti gyermekeknél < 60 , vagy az EKG újonnan kialakuló másodfokú vagy magasabb fokú AV-blockot vagy ≥ 500 ms-os QTc-távolságot mutat, akkor hosszabb ideig tartó monitorozást (legalább az egész éjszakán át tartó monitorozást) kell végezni, mindaddig, amíg ezek az eltérések meg nem szűnnek. Bármikor megjelenő harmadfokú AV-block szintén hosszabb ideig tartó monitorozást (legalább az egész éjszakán át tartó monitorozást) kell eredményezzen.

A szívfrekvenciára és az atrioventricularis átvezetésre gyakorolt hatások a fingolimod-kezelés ismételt elkezdésekor újra visszatérhetnek a kezelés megkezdése óta eltelt idő és a megszakítás hosszától függően. Az első dózis esetén ugyanaz a monitorozás javasolt, mint a kezelés elkezdésekor (lásd 4.2 pont).

Nagyon ritka esetekben T-hullám inverzióról számoltak be a fingolimoddal kezelt felnőtt betegeknel. T-hullám inverzió esetén a gyógyszer felíró orvosnak meg kell győződnie arról, hogy nincsenek társuló, myocardialis ischaemiára utaló jelek vagy tünetek. Ha myocardialis ischaemiára van gyanú, kardiológus tanácsának kikérése javasolt.

A súlyos ritmuszavarok vagy a jelentős bradycardia kockázata miatt a Fingolimod Mylan nem alkalmazható olyan betegeknel, akiknek sinoatrialis blockja van, az anamnézisében tünetekkel járó bradycardia, visszatérő ájulás vagy szívleállás szerepel, vagy olyan betegeknel, akiknél a QT-távolság jelentősen megnyúlt ($QT_c > 470$ ms [felnőtt nők], $QT_c > 460$ ms [lányok] vagy > 450 ms [felnőtt férfiak és fiúk]), nem beállított hypertonia vagy súlyos alvási apnoe szerepel (lásd még 4.3 pont). Az ilyen betegeknel e gyógyszeres kezelés csak akkor mérlegelhető, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat, és a kezelés megkezdése előtt a legmegfelelőbb monitorozás meghatározása érdekében kardiológus tanácsát kéri. A kezelés megkezdéséhez legalább az egész éjszakán át tartó, meghosszabbított monitorozás javasolt (lásd még 4.5 pont).

A fingolimodot nem vizsgálták olyan arrhythmias betegeknel, akiknek az Ia osztályba (például kinidin, dizopiramid) vagy a III. osztályba (például amiodaron, szotalol) tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel végzett kezelésre volt szükségük. A bradycardiás betegeknel az Ia osztályba és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel végzett kezelés torsades de pointes esetekkel társult (lásd 4.3 pont).

A fingolimoddal szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknel, akik egyidejűleg bétablokkolókkal, pulzusszámcsoökkentő kalciumcsatorna-blokkolókkal (például verapamil vagy diltiazem) vagy más, olyan hatóanyagokkal végzett kezelést kapnak, amelyek csökkenthetik a szívfrekvenciát (például ivabradin, digoxin, antikolinészteráz szerek vagy pilokarpin). Mivel a fingolimod-kezelés elkezdése is a szívfrekvencia lassulásával jár (lásd még 4.8 pont, Bradyarrhythmia), ezen hatóanyagok egyidejű alkalmazása a kezelés elkezdésével súlyos bradycardiával és ingerületvezetési zavarral társulhat. A szívfrekvenciára gyakorolt potenciális additív hatása miatt a Fingolimod Mylan-kezelést nem szabad elkezdni olyan betegeknel, akiket egyidejűleg ezekkel a hatóanyagokkal kezelnek (lásd még 4.5 pont). Az ilyen betegeknel a fingolimoddal való kezelés csak akkor mérlegelhető, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat. A kezelés mérlegelésekor a kezelés megkezdése előtt kardiológus tanácsát kell kérni egy, a szívfrekvenciát nem csökkentő gyógyszerre történő átállítást illetően. Ha a szívfrekvenciát csökkentő kezelést nem lehet abbahagyni, az első dózis megfelelő monitorozásának meghatározása érdekében kardiológus tanácsát kell kérni, legalább az egész éjszakán át tartó, meghosszabbított monitorozás javasolt (lásd még 4.5 pont).

QT-távolság

A QT-távolságnak az 1,25 vagy 2,5 mg-os fingolimod-dózisok mellett kialakult dinamikus egyensúlyi állapotban – amikor a negatív chronotrop hatás még fennállt – történt alapos vizsgálatában a kezelés a QTcI (egyéniileg korrigált QT-szakasz [individual-specific QT]) megnyúlását idézte elő, $\leq 13,0$ ms-os 90%-os konfidencia intervallum felső határértékkel. A fingolimod és a QTcI megnyúlás között nincs dózis- vagy expozícióválasz összefüggés. Nincs egyértelmű jel arra, hogy a kezelés a QTcI eltérés gyakoribb előfordulásával, annak abszolút vagy a kiindulási értékhez viszonyított változásával járna.

Ennek a felismerésnek a klinikai jelentősége nem ismert. A sclerosis multiplex miatt végzett vizsgálatokban nem észleltek a QTc-távolság megnyúlására gyakorolt, klinikailag jelentős hatásokat, de a klinikai vizsgálatokba nem vontak be olyan betegeket, akiknél fennállt a QT-távolság megnyúlásának veszélye.

Azoknál a betegeknél, akiknek releváns kockázati tényezőik vannak, mint amilyen a hypokalaemia vagy a QT-távolság veleszületett megnyúlása, legjobb elkerülni azokat a gyógyszereket, amelyek megnyújthatják a QTc-távolságot.

Immunszuppresszív hatások

A fingolimodnak immunszuppresszív hatása van, ami a betegeket fertőzés kockázatára predispónálja, beleértve az opportunistá fertőzéseket is, amelyek végzetes kimenetelűek is lehetnek, és növeli a lymphomák és egyéb malignitások, különösen a cutan malignitások kialakulásának kockázatát. Az orvosoknak körültekintően monitorozniuk kell a betegeket, különösen azokat, akiknek kísérőbetegségeik vannak, vagy ismert kockázati tényezők állnak fent náluk, mint például a korábbi immunszuppresszív kezelés. Ha erre a kockázatra van gyanú, akkor az orvosnak betegenként kell mérlegelnie a kezelés abbahagyását (lásd még 4.4 pont, „Fertőzések” és „Bőrmalignitások”, és 4.8 pont, „Lymphomák”).

Fertőzések

A fingolimod alapvető farmakodinámiás hatása a perifériás lymphocytaszám dóziszfüggő csökkentése a kiindulási érték 20-30%-ára. Ez a lymphocyták lymphoid szövetbe történő reverzibilis szekvesztrációjának a következménye (lásd 5.1 pont).

A Fingolimod Mylan-kezelés megkezdése előtt friss (azaz 6 hónapon belüli vagy a korábbi kezelés abbahagyása utáni) teljes vérképnek kell rendelkezésre állnia. A kezelés alatt a teljes vérkép rendszeres időközönként végzett vizsgálata javasolt a 3. hónapban, és azután legalább évenként, valamint a fertőzésre utaló tünetek esetén. Ha az abszolút lymphocytaszám megerősítése után is $< 0,2 \times 10^9/l$ alatti, akkor annak normalizálódásáig a kezelést meg kell szakítani, mert a klinikai vizsgálatok alatt az olyan betegeknél, akiknél az abszolút lymphocytaszám $< 0,2 \times 10^9/l$ volt, megszakították a fingolimod-kezelést.

A súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek Fingolimod Mylan-kezelésének elkezdését a fertőzés megszűnéséig halasztani kell.

A Fingolimod Mylan immunrendszeri hatásai növelhetik a fertőzések, köztük az opportunistá fertőzések kockázatát (lásd 4.8 pont). Ezért a kezelés ideje alatt fertőzés tüneteit mutató betegeknél hatékony diagnosztikai és terápiás stratégiákat kell alkalmazni. Az olyan beteg vizsgálatakor, akinél olyan fertőzést feltételezünk, amely súlyos lehet, mérlegelendő a beteg fertőzések kezelésében jártas orvoshoz irányítása. A kezelés alatt a betegeket arra kell utasítani, hogy azonnal jelentsék kezelőorvosuknak a fertőzések tüneteit.

A Fingolimod Mylan felfüggesztését kell mérlegelni, ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, és a kezelés ismételt elkezdése előtt az előny-kockázat arányt mérlegelni kell.

A kezelés abbahagyását követően a fingolimod eliminációja akár két hónapig is eltarthat, ezért a fertőzésekre ez alatt az időszak alatt mindvégig oda kell figyelni. A betegeket utasítani kell arra, hogy a kezelés abbahagyása után még legfeljebb 2 hónapig jelentsék a fertőzésre utaló tüneteket.

Herpes vírus okozta fertőzés

A fingolimod-kezelés során előfordultak herpes simplex és varicella zoster vírus okozta encephalitis, meningitis vagy meningoencephalitis súlyos, életet veszélyeztető, és néhányszor végzetes kimenetelű esetei. Ezek bármikor bekövetkezhetnek a kezelés ideje alatt. Herpes okozta encephalitis, meningitis vagy meningoencephalitis esetén abba kell hagyni az alkalmazást, és megfelelő kezelést kell adni az adott fertőzés ellen.

A Fingolimod Mylan-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a betegek varicella (bárányhimlő) elleni immunitását. Ajánlott, hogy a fingolimod-kezelés megkezdése előtt a kórtörténetben egészségügyi szakember által igazoltan szereplő bárányhimlő, vagy a varicella elleni vakcinával dokumentáltan megtörtént teljes oltási sorozat hiányában a betegek varicella zoster vírus (VZV) ellenes antitest

vizsgálaton menjenek keresztül. Antitest-negatív betegeknel az ezzel a gyógyszerrel való kezelés megkezdése előtt teljes varicella oltási sorozat beadása ajánlott (lásd 4.8 pont). A fingolimod-kezelés megkezdését egy hónappal el kell halasztani annak érdekében, hogy a vakcináció hatása teljes mértékben kialakuljon.

Cryptococcus meningitis

A forgalomba hozatalt követően cryptococcus meningitis (egy gombás fertőzés) olykor végzetes kimenetelű eseteit jelentették, körülbelül 2-3 éves kezelés után, jöllehet a pontos kapcsolat a kezelés időtartamával nem ismert (lásd 4.8 pont). Azoknak a betegeknek, akiknek a panaszai és tünetei cryptococcus meningitisre utalnak (például fejfájás, amit mentális változások, például zavartság, hallucinációk és/vagy személyiségváltozások kísérnek), azonnali diagnosztikus vizsgálaton kell átesniük. Ha cryptococcus meningitist diagnosztizálnak, a fingolimod adását fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Ha a fingolimod adásának ismételt elkezdése indokolt, akkor multidiszciplináris konzíliumot (például infektológussal) kell kezdeményezni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A forgalomba hozatali engedély megadása óta a fingolimod-kezelés alatt PML-ről számoltak be (lásd 4.8 pont). Ez egy, a John Cunningham vírus (JCV) által okozott oportunist fertőzés, ami végzetes kimenetelű lehet, vagy súlyos fogyatékoságot eredményezhet. A PML-esetek többsége 2 éves vagy hosszabb ideig tartó fingolimod-kezelés után fordultak elő. A fingolimod-expozíció időtartama mellett a PML további lehetséges rizikófaktorai a korábbi immunuszuppresszáns- vagy immunmodulátor-terápia, és/vagy a súlyos intenzitású lymphopenia ($< 0,5 \times 10^9/l$). A nagyobb kockázatnak kitett betegeknel a PML jeleire vagy tüneteire irányuló, szoros monitorozást kell végezni. A progresszív multifokális leukoencephalopathia csak JCV-fertőzés jelenlétében fordul elő. Ha JCV-vizsgálatot végeznek, mérlegelni kell, hogy a lymphopenia hatását a JCV-ellenes antitest vizsgálat pontosságára fingolimoddal kezelt betegeknel nem vizsgálták. A negatív JCV-ellenes antitest vizsgálat nem zárja ki egy későbbi JCV-fertőzés lehetőségét. A fingolimod-kezelés elkezdése előtt referenciaként egy kiindulási MR-lelet kell, hogy rendelkezésre álljon (rendszerint 3 hónapnál nem régebbi). A rutinszerűen végzett MR-vizsgálat alkalmával (a nemzeti és helyi ajánlásoknak megfelelően) az orvosoknak figyelniük kell a PML-re utaló leziókra. Lehetséges, hogy MR-vizsgálattal már a klinikai jelek vagy tünetek előtt észlelhető az állapot kialakulása. Az olyan betegeknel, akiknel a PML kockázata emelkedett, az éves MR-vizsgálatot a fokozott elővigyázatosság velejárójának tartják. Fingolimoddal kezelt betegeknel MR-vizsgálati eredmények és JCV DNS-re pozitív cerebrospinalis folyadék alapján tünetmentes PML eseteiről számoltak be. Ha progresszív multifokális leukoencephalopathiára van gyanú, az MR-vizsgálatot diagnosztikus célból azonnal el kell végezni, és a kezelést a PML kizárásáig fel kell függeszteni. Amennyiben PML igazolódik, a fingolimod-kezelést végleg abba kell hagyni (lásd még 4.3 pont).

Immunrekonstitúciós gyulladásos szindrómáról (*immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*) számoltak be szfingozin 1-foszfát (S1P)-receptor-modulátor hatóanyagokkal – a fingolimodot is beleértve – kezelt betegeknel, akiknel PML alakult ki, ezt követően pedig abbahagyták a kezelést. Az IRIS a beteg állapotának klinikai romlásában manifesztálódik. Ez a klinikaiállapot-romlás gyorsan végbemehet, súlyos neurológiai szövödményekhez vagy halálhoz vezethet, valamint gyakran társul MR-vizsgálattal kimutatható, jellegzetes elváltozásokkal. A PML-ben szenvedő betegeknel az IRIS rendszerint néhány héttel vagy hónappal az S1P-receptor-modulátor alkalmazásának abbahagyása után alakult ki. A betegeket monitorozni kell az IRIS kialakulására irányulóan, és megfelelő kezelést kell alkalmazni az azzal járó gyulladás ellen.

Humán papillomavírus fertőzés (HPV)

A forgalomba hozatalt követően a fingolimod-kezeléssel összefüggésben HPV fertőzésről, ezen belül papilloma, dysplasia, szemölcsök és HPV-vel összefüggő rák kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A fingolimod immunuszuppresszív tulajdonságai miatt mérlegelni kell a HPV elleni oltás beadását a kezelés megkezdése előtt, az oltással kapcsolatos ajánlásokat figyelembe véve. A szokásos gyakorlatnak megfelelő rákszűrés, így Papanicolaou teszt elvégzése javasolt.

Macula oedema

Vizuális tünetekkel járó vagy anélküli macula oedemát a 0,5 mg fingolimoddal kezelt betegek 0,5%-ánál jelentettek, túlnyomórészt a kezelés első 3-4 hónapja alatt (lásd 4.8 pont). Ezért a kezelés megkezdése után 3-4 hónappal szemészeti vizsgálat javasolt. Ha a betegek a kezelés ideje alatt bármikor látászavarokról számolnak be, a fundus, és ezen belül a macula vizsgálatát is el kell végezni.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel, illetve a diabetes mellitusos betegeknél fokozott a macula oedema kockázata (lásd 4.8 pont). A fingolimodot egyidejűleg diabetes mellitusban is szenvedő, sclerosis multiplexes betegeknél nem vizsgálták. A sclerosis multiplexben szenvedő diabetes mellitusos betegeknél vagy azoknál, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel, javasolt, hogy a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálaton essenek át, és a kezelés ideje alatt kontroll vizsgálatok történjenek náluk.

A macula oedemás betegeknél a kezelés folytatását nem értékelték. Ha egy betegnél macula oedema alakul ki, akkor a Fingolimod Mylan elhagyása javasolt. A kezelés macula oedema megszűnését követő újrakezdésével kapcsolatos döntéskor az adott beteg esetén figyelembe kell venni a potenciális előnyöket és kockázatokat.

Májkárosodás

Emelkedett májenzimsszint (különösen glutamát-piruvát transzamináz- [GPT vagy ALAT], de ezen kívül gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és glutamát-oxálacetát transzamináz [GOT vagy ASAT]) értékeket jelentettek fingolimod-kezelésben részesült sclerosis multiplexes betegeknél. Beszámoltak néhány olyan esetről is, amelyekben májátültetést igénylő akut májelégtelenség és klinikailag jelentős májkárosodás következett be. Májkárosodásra utaló jelek – például jelentősen megemelkedett szérumszénvesztés és emelkedett összbilirubinszint – már akár tíz nappal az első adagot követően kialakultak, és ezekről tartós alkalmazást követően is beszámoltak. A klinikai vizsgálatok alatt a 0,5 mg fingolimoddal kezelt betegeknél a GPT-szint normálérték felső határának háromszorosát elérő vagy azt meghaladó emelkedése a placebóval kezelt betegek 1,9%-ához képest a felnőtt betegek 8,0%-ánál fordult elő. A normálérték felső határának ötszörös emelkedése a fingolimodot kapó betegek 1,8%-ánál és a placebót kapó betegek 0,9%-ánál alakult ki. A klinikai vizsgálatok során abbahagyták a kezelést, ha az emelkedés meghaladta a normálérték felső határának ötszörösét. A hepaticus transzaminázok szintjének ismételt emelkedése a kezelés újbóli elkezdésekor a betegek egy részénél ismét kialakult, ami alátámasztja a fingolimoddal való összefüggést. Klinikai vizsgálatok során a transzaminázok szintjének emelkedése a kezelés alatt bármikor előfordult, bár a legtöbbször ez az első 12 hónapon belül történt. A szérumszénvesztés szintek a kezelés abbahagyását követően kb. 2 hónap múlva normalizálódtak.

A fingolimodot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek súlyos (Child-Pugh C stádium), már meglévő májkárosodásuk volt, és a gyógyszer az ilyen betegeknél nem szabad alkalmazni (lásd 4.3 pont).

A fingolimod immunszuppresszív tulajdonságai miatt az aktív vírusos hepatitisben szenvedő betegeknél a kezelés elkezdését annak megszűnéséig halasztani kell.

A kezelés elkezdése előtt nem túl régi (azaz 6 hónapon belüli) transzamináz- és bilirubinszint eredménynek kell rendelkezésre állnia. Klinikai tünetek hiányában a hepaticus transzaminázok szintjét és a szérumszénvesztés szintjét a kezelés 1., 3., 6., 9. és 12. hónapjában, majd azt követően rendszeres időközönként monitorozni kell a fingolimod abbahagyása után 2 hónapig. Klinikai tünetek hiányában, ha a hepaticus transzaminázok szintje meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, de elmarad annak ötszörösétől, és a szérumszénvesztés szintje nem emelkedett, gyakoribb monitorozást kell végezni, beleértve a szérumszénvesztés és az alkalikus foszfatáz (ALP) szintjének meghatározását. Ennek célja megállapítani azt, hogy bekövetkezik-e további emelkedés, illetve tisztázni, hogy fennáll-e valamilyen alternatív ok a májműködési zavar hátterében. Amennyiben a hepaticus transzaminázok szintje legalább ötszörösen meghaladja a normálérték felső határát, illetve ha legalább háromszorosan meghaladja azt, és emellett a szérumszénvesztés szintje is bármekkora mértékben megnő, abba kell

hagyni a kezelés alkalmazását. A májműködés monitorozását folytatni kell. Ha a szérumszintek visszatérnek a normáltartományba (beleértve azt az esetet is, ha kiderül, hogy egyéb ok állt a májműködési zavar hátterében), a beteg alapos előny-kockázat értékelése alapján újra lehet kezdeni a fingolimod alkalmazását.

Azoknál a betegeknél, akiknél májműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek, mint például a megmagyarázhatatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, étvágytalanság vagy icterus és/vagy sötét vizelet, a májenzimek és a bilirubin szintjét haladéktalanul ellenőrizni kell, és a kezelést abba kell hagyni, ha jelentős májkárosodás igazolódik.

A kezelést mindaddig nem szabad folytatni, amíg meg nem határozzák, milyen valószínűsíthető alternatív ok állhat a májkárosodás jelei és tünetei mögött.

Noha nincs arra utaló adat, hogy a fingolimodot szedő, már meglévő májbetegségben szenvedő betegeknél magasabb az emelkedett májfunkciós értékek kialakulásának a kockázata, óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében jelentős májbetegség szerepel.

A vérnyomásra gyakorolt hatások

Azokat a betegeket, akiknek gyógyszeresen nem beállított hypertóniája volt, kizárták a forgalomba hozatalt megelőző klinikai vizsgálatokban való részvételből, és a nem beállított magas vérnyomású betegek Fingolimod Mylan-kezelésekor különös elővigyázatosság szükséges.

A sclerosis multiplex (MS) miatt végzett klinikai vizsgálatokban a 0,5 mg fingolimoddal kezelt betegeknél a szisztolés vérnyomás átlagos emelkedése megközelítőleg 3 Hgmm, míg a diasztolés vérnyomásé kb. 1 Hgmm volt, amit először mintegy egy hónappal a kezelés megkezdését követően mutattak ki, és ami a kezelés folytatásakor fennmaradt. A két évig tartó, placebokontrollos vizsgálatban a nemkívánatos eseményként jelentkező magas vérnyomásról a 0,5 mg fingolimodot kapó betegek 6,5%-ánál és a placebót kapó betegek 3,3%-ánál számoltak be. Ezért a kezelés alatt a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell.

Légzőrendszeri hatások

A fingolimod-kezelés mellett a firsírozott expirációs volumen (FEV₁) és a szénmonoxid diffúziós kapacitás értékekben észlelt csekély, dózisfüggő csökkenés az első hónapban kezdődött, majd azt követően nem változott. A súlyos légzőszervi megbetegedésben, pulmonális fibrosisban és krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a PRES ritka eseteit jelentették a 0,5 mg-os dózissal (lásd 4.8 pont). A jelentett tünetek közé tartozott a hirtelen kezdődő súlyos fejfájás, émelygés, hányás, megváltozott mentális állapot, látászavarok és görcsök. A PRES tünetei általában reverzibilisek, de ischaemiás stroke-hoz vagy agyvérzéshez is vezethetnek. A diagnózis és a kezelés késlekedése maradandó neurológiai következményekkel járhat. Ha a PRES gyanúja felmerül, a Fingolimod Mylan-kezelést abba kell hagyni.

Korábbi-kezelés immunszuppresszív és immunmoduláló gyógyszerekkel

Nem végeztek vizsgálatokat a fingolimod hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan esetekben, amikor a betegeket teriflunomidról, dimetil-fumarátról vagy alemtuzumabról állították át fingolimodra. Az additív immunológiai hatás elkerülése és egyúttal a betegség reaktiváció kockázatának minimalizálása érdekében az egyéb betegségmódosító terápiáról fingolimodra való átállítás esetén figyelembe kell venni az adott gyógyszer eliminációs felezési idejét és hatásmódját. A fingolimod alkalmazásának megkezdése előtt teljes vérképvizsgálat elvégzése ajánlott annak biztosítása érdekében, hogy a korábbi kezelés immunológiai hatásai (például cytopenia) már megszűntek.

A Fingolimod Mylan-kezelés általában elkezdhető közvetlenül az interferon-, illetve a glatiramer-acetát alkalmazásának befejezése után.

A dimetil-fumarát esetében a kimosási időszaknak elegendő hosszúnak kell lennie ahhoz, hogy a teljes vérkép normalizálódjon, mielőtt a kezelés megkezdődik.

A natalizumab hosszú eliminációs felezési ideje miatt az elimináció általában 2-3 hónapig tart a kezelés abbahagyását követően. A teriflunomid szintén lassan eliminálódik a plazmából. Gyorsított eliminációs eljárás alkalmazása nélkül a teriflunomid plazma clearance több hónaptól 2 évig is eltarthat. Gyorsított eliminációs eljárás alkalmazása (a teriflunomid alkalmazási előírásában leírt módon) ajánlott, vagy ennek alternatívájaként a kiürülési időtartam nem lehet rövidebb, mint 3,5 hónap. Tekintettel az esetleges egyidejű immunológiai hatásokra, óvatosság ajánlott, amikor a beteget natalizumabról vagy teriflunomidról állítják át fingolimodra.

Az alemtuzumabnak jelentős és tartós immunszuppresszív hatásai vannak. Mivel e hatások tényleges időtartama nem ismert, nem ajánlott a fingolimod-kezelés indítása az alemtuzumab-kezelés után, kivéve, ha ennek előnyei egyértelműen meghaladják a beteg egyéni kockázatát.

Gondos mérlegelést követően kell döntést hozni a kortikoszteroidokkal végzett tartós egyidejű kezelésről.

Egyidejű alkalmazás potens CYP450-induktorokkal

A fingolimod és potens CYP450-induktorok kombinációját óvatosan kell alkalmazni. Közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Malignitások

Bőrmalignitások

A fingolimodot kapó betegeknél basalsejtes carcinomáról (BCC) és más bőrdaganatokról, köztük malignus melanomáról, laphámsejtes carcinomáról, Kaposi-sarcomáról és Merkel-sejtes carcinomáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A bőrléziók figyelése indokolt, és a kezelés elkezdésekor és utána a klinikai kép függvényében 6–12 havonta a bőr orvosi vizsgálata javasolt. Gyanús léziók észlelésekor a beteget bőrgyógyászhoz kell utalni.

Mivel fennáll a malignus bőrdaganatok kialakulásának potenciális kockázata, a fingolimoddal kezelt betegeket óvatosságra kell inteni, hogy fényvédelem nélkül kerüljék a napfényt. Ezek a betegek nem kaphatnak egyidejűleg UVB-sugárzással végzett fototerápiát vagy PUVA-fotokemoterápiát.

Lymphomák

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően beszámoltak lymphoma eseteiről (lásd 4.8 pont). A bejelentett esetek heterogén jellegűek voltak, főleg non-Hodgkin lymphoma – beleértve a B-sejtes és T-sejtes lymphomákat is – fordult elő. Bőr eredetű T-sejtes lymphoma (mycosis fungoides) eseteit is megfigyelték. Egy esetben végzetes, Epstein–Barr-vírus (EBV) -pozitív B-sejtes lymphomát is észleltek. Lymphoma gyanúja esetén abba kell hagyni a kezelést.

Fogamzóképes nők

A magzatra gyakorolt kockázat miatt a fingolimod alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. A kezelés megkezdése előtt tájékoztatni kell a fogamzóképes nőt a magzatra gyakorolt kockázatról, negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük, és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés időtartama alatt, valamint a kezelés befejezését követően még 2 hónapon keresztül (lásd 4.3 és 4.6 pont, valamint az oktatási anyagokban szereplő tájékoztatást).

Tumefaktív léziók

A relapszáló sclerosis multiplexhez társuló tumefaktív léziók ritka eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követően. Súlyos relapszus esetén MR-vizsgálatot kell végezni, a tumefaktív léziók kizárása érdekében. Az egyén előnykockázatának értékelése alapján minden egyes esetben mérlegelni kell a kezelés megszakítását.

A betegségaktivitás visszatérése (rebound) a fingolimod-kezelés megszakítása után

A forgalomba hozatalt követően a fingolimod leállításakor ritkán a betegség súlyos exacerbációja fordult elő egyes betegeknel. Ezt általában a kezelés leállítását követő 12 héten belül figyelték meg, de a fingolimod-kezelés megszakítását követően akár 24 hétig is beszámoltak róla. Ezért a kezelés leállítása során óvatosság javasolt. Amennyiben a fingolimod-kezelés leállítását szükségesnek ítélik meg, tekintetbe kell venni a kivételesen magas betegségaktivitás kiújulásának lehetőségét, a betegeknel figyelni kell az erre utaló jelek és tünetek kialakulását, és szükség esetén a megfelelő kezelést kell elindítani (lásd alább „A kezelés leállítása”).

A kezelés leállítása

Ha a Fingolimod Mylan-kezelés leállítására vonatkozó döntés születik, a felezési idő alapján a keringésből történő kiürüléséhez 6 hetes kezelésmentes időszak szükséges (lásd 5.2 pont). A lymphocyta-szám a kezelés leállítása után 1-2 hónapon belül fokozatosan visszatér a normál tartományba a legtöbb betegnél (lásd 5.1 pont), bár egyes betegeknel a teljes gyógyulás jelentősen hosszabb időt vehet igénybe. Ez alatt az időszak alatt más kezeléseknek az elkezdése egyidejű fingolimod-expozíciót fog eredményezni. Immunszuppresszánsoknak a Fingolimod Mylan abbahagyása után röviddel történő alkalmazása az immunrendszerre gyakorolt additív hatáshoz vezethet, ezért elővigyázatosság javasolt.

A fingolimod PML miatti abbahagyását követően javasolt monitorozni a betegeket az immunrekstitúciós gyulladásos szindróma (PML-IRIS) kialakulására irányulóan (lásd fentebb: „Progresszív multifokális leukoencephalopathia”).

A rebound kockázata miatt elővigyázatosság javasolt a terápia abbahagyásakor is (lásd fentebb: „A betegségaktivitás visszatérése (rebound) a fingolimod-kezelés megszakítása után”). Ha a Fingolimod Mylan abbahagyását szükségesnek tartják, a betegeknel ez idő alatt monitorozni kell az esetleges reboundra utaló jeleket.

Szerológiai vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

Mivel a fingolimod a másodlagos lymphoid szervek felé történő redistribúció következtében csökkenti a vérben a lymphocytaszámot, ezért a Fingolimod Mylannal kezelt betegeknel a perifériás lymphocytaszám nem használható fel a lymphocyta altípusok státuszának meghatározására. A keringő lymphocyták számának csökkenése miatt a keringő mononuclearis sejtekkel kapcsolatos laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséhez nagyobb mennyiségű vér szükséges.

Gyermekek és serdülők

A biztonságossági profil gyermekgyógyászati betegeknel hasonló a felnőttekéhez, így a felnőttek esetében érvényes figyelmeztetések és óvintézkedések a gyermekgyógyászati betegekre is alkalmazandók.

A Fingolimod Mylan gyermek és serdülőkorú betegek részére történő felírásánál az alábbiakat kell különösen figyelembe venni:

- Az első adag alkalmazásakor követni kell az óvintézkedéseket (lásd fent a „Bradyarrhythmia” c. részt). A 0,25 mg-ról 0,5 mg napi adagra történő átállítás során az első adag bevételekor javasolt a kezelés megkezdésekor alkalmazott óvintézkedéseket megtenni.

- A D2311 kontrollos, gyermekgyógyászati vizsgálatban arról számoltak be, hogy nagyobb gyakorisággal fordultak elő görcsrohamok, szorongás, lehangoltság és depresszió a fingolimoddal kezelt betegeknél, mint az interferon béta-1a-val kezelt betegeknél. Ebben az alcsoportban óvatosan kell eljárni (lásd 4.8 pont, „Gyermekek és serdülők” rész).
- A bilirubinszint enyhe növekedését figyelték meg a fingolimodot kapó betegeknél.
- Gyermekek- és serdülőkorú betegek esetében javasolt az érvényben lévő oltási rendnek megfelelő összes oltás beadása a Fingolimod Mylan-kezelés megkezdése előtt (lásd fent a „Fertőzések” c. részt).
- A 10–12 éves, 40 kg alatti vagy < 2 Tanner-stádiumú gyermekek esetében nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 4.8 és 5.1 pont). A klinikai vizsgálatból származó, korlátozott ismeretek miatt ezekben az alcsoportokban elővigyázatosság szükséges.
- Gyermekek és serdülők esetében hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív kezelések

Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápiákat nem szabad egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Akkor is elővigyázatosság szükséges, amikor a betegeket immunrendszeri hatásokkal bíró hosszú hatású kezelésekről, például natalizumabról, teriflunomidről vagy mitoxantronról állítják át (lásd 4.4 pont). A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a relapszusoknak kortikoszteroidokkal történő, rövid ideig tartó egyidejű kezelése nem járt a fertőzések arányának növekedésével.

Vakcináció

A Fingolimod Mylan-kezelés ideje alatt és utána legfeljebb 2 hónapig előfordulhat, hogy az oltás kevésbé hatásos. Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a fertőzések kockázatát hordozhatja, ezért azt kerülni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Bradycardiát indukáló hatóanyagok

A fingolimodot atenolollal és diltiazemmel kombinációban vizsgálták. Amikor egy egészséges önkéntesen végzett interakciós vizsgálatban atenolollal együtt alkalmazták, a szívfrekvencia további, 15%-os csökkenése lépett fel, de ezt a hatást a diltiazem esetén nem észlelték. A bétablokkolókat vagy a szívfrekvenciát esetleg csökkentő, egyéb hatóanyagokat, például az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmás gyógyszereket, kalciumcsatorna-blokkolókat (például verapamilt vagy diltiazemet), ivabradint, digoxint, antikolinészteráz szereket vagy pilokarpint kapó betegeknél a szívfrekvenciára gyakorolt potenciális additív hatások miatt a Fingolimod Mylan-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az ezzel a gyógyszerrel való kezelés ilyen betegeknek történő mérlegelésekor kardiológus tanácsát kell kérni egy, a szívfrekvenciát nem csökkentő gyógyszerre történő átállítást vagy a kezelés elkezdésének megfelelő monitorozását illetően, ha a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszert nem lehet abbahagyni, akkor legalább az egész éjszakán át tartó monitorozás javasolt.

Más hatóanyagoknak a fingolimodra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

A fingolimod elsősorban a CYP4F2-n keresztül metabolizálódik. Más enzimek, például a CYP3A4 is részt vehetnek a metabolizmusában, különösképpen erős CYP3A4 indukció esetén. A transzportproteinek potens inhibitorai várhatóan nem befolyásolják a fingolimod eloszlását. A ketokonazzal történő együttes alkalmazása a CYP4F2 gátlásán keresztül a fingolimod és a fingolimod-foszfát-expozíció (AUC) 1,7-szeres emelkedését eredményezte. Az olyan hatóanyagokkal, amelyek gátolhatják a CYP3A4-et (proteáz inhibitorok, azoltípusú gombaellenes szerek, néhány makrolid, mint például a klaritromicin vagy a telitromicin) elővigyázatosság szükséges.

Dinamikus egyensúlyi állapotban naponta kétszer 600 mg karbamazepin és a fingolimod egyszeri, 2 mg-os adagjának együttes adása a fingolimod és metabolitja AUC-jét megközelítőleg 40%-kal csökkentette. Más erős CYP3A4 enziminduktorok, például a rifampicin, fenobarbitál, fenitoin, efavirenz és közöséges orbáncfű legalább ilyen mértékben csökkentheti a fingolimod és metabolitja AUC-jét. Mivel ez potenciálisan ronthatja a hatásosságot, kombinációjukat óvatosan kell alkalmazni. Ugyanakkor közöséges orbáncfűvel való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A fingolimodnak más hatóanyagokra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

Nem valószínű, hogy a fingolimod kölcsönhatásba lép az elsősorban a CYP450 enzim által metabolizált hatóanyagokkal vagy a fő transzportproteinek szubsztrátaival.

A fingolimod ciklosporinnal történő egyidejű alkalmazása nem okozott semmilyen változást a ciklosporin vagy a fingolimod-expozícióban. Ezért a fingolimod várhatóan nem változtatja meg a CYP3A4-szubsztrát gyógyszerek farmakokinetikáját.

A fingolimod orális fogamzásgátlókkal (etinilösztradiollal és levonorgesztrellel) történő egyidejű alkalmazása nem okozott semmilyen változást az orális fogamzásgátló expozíciójában. Az egyéb progesztagéneket tartalmazó orális fogamzásgátlókkal interakciós vizsgálatokat nem végeztek, azonban nem várható, hogy a fingolimod hatással lenne azok expozíciójára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás nők esetében

A fingolimod ellenjavallt olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. Ezért a kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nők esetén negatív terhességi teszteredménynek kell rendelkezésre állnia, és felvilágosítást kell adni a magzatra gyakorolt súlyos kockázatokat illetően. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a fingolimod kezelés ideje alatt és a kezelés leállítását követően 2 hónapon keresztül, mivel a kezelés leállításától számítva megközelítőleg két hónapig tart, amíg kiürül a szervezetből (lásd 4.4 pont).

Az oktatási anyagok specifikus intézkedéseket is tartalmaznak. Ezeket végre kell hajtani, mielőtt nőknek fingolimodot írnak fel, valamint a kezelés során is.

A fingolimod-terápia terhesség tervezése céljából történő leállítása esetén számolni kell a betegségaktivitás kiújulásának lehetőségével (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Humán tapasztalatok alapján, a forgalomba hozatalt követően megismert adatok értelmében a terhesség során alkalmazott fingolimod az általános populációban megfigyelt arány (2-3%; EUROCAT) kétszeresére növelte a jelentős fejlődési rendellenességek kockázatát.

A következő jelentős malformációkról számoltak be a leggyakrabban:

- Veleszületett szívbetegség, mint például pitvari és kamrai sövénydefektus, Fallot-tetralógia
- Vese-rendellenességek
- Mozgásszervi rendellenességek

A fingolimod vajúdasra és szülésre gyakorolt hatásait illetően nincs adat.

Az állatkísérletek reprodukció toxicitást, ezen belül magzati veszteséget és szervkárosodásokat mutattak, elsősorban nyitott truncus arteriosus Botallit és ventricularis septum defectust (lásd 5.3 pont). Ezenfelül, az ismeretek szerint a fingolimod által érintett receptor (szfingozin 1-foszfát-receptor) az embriogenesis alatt részt vesz az érzékszervek fejlődésében.

Következésképpen a fingolimod ellenjavallt terhesség során (lásd 4.3 pont). Az alkalmazást terhesség tervezése előtt 2 hónappal le kell állítani (lásd 4.4 pont). Ha egy nő a kezelés alatt esik teherbe, a fingolimod-kezelést meg kell szakítani. A beteget fel kell világosítani a kezelés magzatra gyakorolt ártalmas hatásainak kockázatáról, és ultrahangvizsgálatot kell végezni.

Szoptatás

A fingolimod a szoptatás alatt kiválasztódik a kezelt állatok tejébe (lásd 5.3 pont). Annak lehetősége miatt, hogy a fingolimod a szoptatott csecsemőknél súlyos mellékhatásokat okozhat, a Fingolimod Mylant kapó nők nem szoptathatnak.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatokból származó adatok nem utalnak arra, hogy a fingolimod a termékenység csökkenésének magasabb kockázatával járna (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A fingolimod nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ugyanakkor a kezelés elkezdésekor esetenként szédülés vagy álmosság fordulhat elő. A Fingolimod Mylan-kezelés megkezdésekor a betegek 6 órán át tartó megfigyelése javasolt (lásd 4.4 pont, Bradyarrhythmia).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A 0,5 mg dózis esetén a leggyakoribb mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 10\%$) a fejfájás (24,5%), az emelkedett májenzimszintek (15,2%), a hasmenés (12,6%), a köhögés (12,3%), az influenza (11,4%), a sinusitis (10,9%) és a hátfájás (10,0%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban jelentett, valamint a forgalomba hozatalt követően spontán bejelentésekből vagy szakirodalmi esetekből származó mellékhatások alább kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
Nagyon gyakori	influenza
	sinusitis
Gyakori	herpes vírus okozta fertőzés
	bronchitis
	<i>tinea versicolor</i>
Nem gyakori	pneumonia
Nem ismert	progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)**
	cryptococcus fertőzések**

Jó, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Gyakori	basalsejtes carcinoma
Nem gyakori	malignus melanoma****
Ritka	lymphoma***
	laphámsejtes carcinoma****
Nagyon ritka	Kaposi-sarcoma****
Nem ismert	Merkel-sejtes carcinoma***
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	lymphopenia
	leukopenia
Nem gyakori	thrombocytopenia
Nem ismert	autoimmun haemolyticus anaemia***
	perifériás oedema***
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert	túlérzékenységi reakciók, beleértve a bőrküütést, urticariát és angiooedemát is a kezelés megkezdésekor*** immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma (IRIS)**
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	depresszió
Nem gyakori	nyomott hangulat
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	szédülés
	migrén
Nem gyakori	görcsroham
Ritka	posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)*
Nem ismert	a betegség súlyos exacerbációja a fingolimod leállítása után***
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	homályos látás
Nem gyakori	macula oedema
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	bradycardia
	atrioventricularis block
Nagyon ritka	T-hullám inverzió***
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	köhögés
Gyakori	dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés
Nem gyakori	hányinger***
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert:	akut májelégtelenség***
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	eczema
	alopecia
	pruritus

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	hátfájás
Gyakori	myalgia
	arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	gyengeség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	emelkedett májenzimszintek (emelkedett alanin-transzamináz-, gamma-glutamil-transzferáz-, illetve aszpartát-transzamináz-szint)
Gyakori	testtömegcsökkenés***
	emelkedett triglicerid vérszint
Nem gyakori	csökkenet neutrophilszám
*	A gyakorisági kategória az összes klinikai vizsgálatban résztvevő, kb. 10 000 beteg becsült expozíciós adatán alapul.
**	A forgalomba hozatalt követően PML-t, IRIS-t és cryptococcus fertőzéseket (köztük cryptococcus meningitis eseteit) jelentették (lásd 4.4 pont).
***	Spontán jelentésekből és a szakirodalomból származó mellékhatások
****	A gyakorisági kategória és a kockázatfelmérés az összes klinikai vizsgálat több mint 24 000, 0,5 mg fingolimodot kapó betegének becsült expozícióján alapul.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a 0,5 mg-os dózis mellett a fertőzések összesített aránya (65,1%) a placebo mellett észlelthez hasonló volt. Ugyanakkor az alsó légúti fertőzések, elsősorban a bronchitis és kisebb mértékben a herpes simplex fertőzés, valamint a pneumonia gyakoribb volt a fingolimoddal kezelt betegeknek.

Disszeminált herpes fertőzés néhány esetét, köztük végzetes kimenetelű eseteket is jelentettek, már 0,5 mg-os dózis mellett is.

A forgalomba hozatalt követően opportunisták kórokozókkal, például vírusok (például varicella zoster vírus [VZV], PML-t okozó JCV, herpes simplex vírus [HSV]), gombák (például cryptococcusok, a cryptococcalis meningitist is beleértve) vagy baktériumok (például atípusos mycobacterium) okozta fertőzésekről számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően a fingolimod-kezeléssel összefüggésben HPV fertőzésről, ezen belül papilloma, dysplasia, szemölcsök és HPV-vel összefüggő rák kialakulásáról számoltak be (lásd 4.4 pont). A fingolimod immunszuppresszív tulajdonságai miatt mérlegelni kell a HPV elleni oltás beadását a kezelés megkezdése előtt, az oltással kapcsolatos ajánlásokat figyelembe véve. A szokásos gyakorlatnak megfelelő rákszűrés, így Papanicolaou teszt elvégzése javasolt.

Macula oedema

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban macula oedema a 0,5 mg-os javasolt dózissal kezelt betegek 0,5%-ánál, és a magasabb, 1,25 mg-os adaggal kezelt betegek 1,1%-ánál fordult elő. Az esetek többsége a kezelés első 3-4 hónapja alatt alakult ki. Néhány betegnél homályos látás vagy látásélesség-csökkenés jelentkezett, de mások tünetmentesek voltak, és a betegség rutin szemészeti vizsgálaton került diagnosztizálásra. A macula oedema a kezelés elhagyása után rendszerint spontán javult vagy megszűnt. Az ismételt adást követő recidíva kockázatát nem állapították meg.

A macula oedema előfordulási gyakorisága magasabb volt azoknál a sclerosis multiplexes betegeknek, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel (17% azoknál, akiknek az anamnézisében szerepelt uveitis, míg 0,6% volt azoknál, akiknél nem). A fingolimodot a macula oedema fokozott kockázatával járó betegségben, a diabetes mellitusban szenvedő, sclerosis multiplexes betegeknek nem vizsgálták (lásd

4.4 pont). A veseátültetésben végzett klinikai vizsgálatokban, amelyekben diabetes mellitusban szenvedő betegek is részt vettek, a 2,5 mg-os és 5 mg-os fingolimod-kezelés a macula oedema előfordulási gyakoriságának kétszeres emelkedését okozta.

Bradyarrhythmia

A kezelés elkezdése a szívfrekvencia átmeneti csökkenését eredményezi, és lassult atrioventricularis átvezetéssel is társulhat. A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a szívfrekvencia maximális csökkenését a kezelés megkezdését követő 6 órán belül észlelték, és a csökkenés a 0,5 mg fingolimod mellett átlagosan 12-13 szívverés volt percenként. Felnőtteknél negyven, gyermekgyógyászati betegeknél ötven ütés per perc alatti szívfrekvenciát ritkán észleltek a 0,5 mg fingolimodot kapó betegeknél. Az átlagos szívfrekvencia a tartós adagolás mellett egy hónapon belül visszatért a kiindulási szintre. A bradycardia rendszerint tünetmentes volt, de néhány beteg enyhe, közepesen súlyos tüneteket észlelt, köztük hypotensiót, szédülést, fáradtságot és/vagy palpitációkat, amelyek a kezelés megkezdését követő első 24 órán belül megszűntek (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a kezelés megkezdését követően elsőfokú atrioventricularis blockot (a PR-távolság megnyúlását az EKG-n) figyeltek meg felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél. A felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban ezt a 0,5 mg fingolimodot kapó betegek 4,7%-ánál, az intramuscularis interferon béta-1a-t kapó betegek 2,8%-ánál, és a placebót kapó betegek 1,6%-ánál észlelték. Másodfokú atrioventricularis blockot a 0,5 mg fingolimodot kapó felnőtt betegek kevesebb mint 0,2%-ánál mutattak ki. A forgalomba hozatalt követően a fingolimod első dózisának beadása utáni hatórási monitorozási periódus alatt átmeneti, spontán megszűnő teljes AV-blockról szóló izolált eseteket észleltek. A betegek állapota spontán rendeződött. A klinikai vizsgálatokat és a forgalomba hozatalt követően egyaránt megfigyelt vezetési zavarok jellemző módon átmeneti jellegűek és tünetmentesek voltak, és a kezelés megkezdését követő első 24 órán belül megszűntek. Bár a legtöbb betegnek nem volt szüksége orvosi beavatkozásra, egy, 0,5 mg fingolimodot kapó beteg a tünetmentes másodfokú Mobitz I atrioventricularis blockra izoprenalint kapott.

A forgalomba hozatalt követően izolált, késői megjelenésű események, köztük tranziens asystolia és tisztázatlan eredetű halál fordultak elő az első dózis után 24 órán belül. Ezeknek az eseteknek a megítélését egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek és/vagy már meglévő betegségek zavarták. Az ilyen események és a fingolimod közti összefüggés bizonytalan.

Vérnyomás

A sclerosis multiplex miatt végzett klinikai vizsgálatokban a 0,5 mg fingolimod-kezelés a szisztolés vérnyomás mintegy 3 Hgmm-es és a diasztolés vérnyomás megközelítőleg 1 Hgmm-es átlagos emelkedésével járt, ami mintegy egy hónappal a kezelés megkezdését követően manifesztálódott. Ez az emelkedés a kezelés folytatásakor megmaradt. Magas vérnyomásról a 0,5 mg fingolimodot kapó betegek 6,5%-ánál és a placebót kapó betegek 3,3%-ánál számoltak be. A forgalomba hozatal után a kezelés elkezdését követő első hónapban és a kezelés első napján kialakuló hypertoniás esetekről számoltak be, ez vérnyomáscsökkentő kezelést vagy a fingolimod abbahagyását teheti szükségessé (lásd még 4.4 pont, A vérnyomásra gyakorolt hatások).

Májfunkció

A fingolimoddal kezelt sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél emelkedett májenzimszint értékeket jelentettek. A klinikai vizsgálatokban a 0,5 mg fingolimoddal kezelt felnőtt betegek 8,0%-ánál észlelték a GPT (ALAT)-szérumszint normálérték felső határának $\geq$ háromszorosára, és 1,8%-ánál észlelték annak $\geq$ ötszörösére történő emelkedését. A hepaticus transzaminázok szintjének ismételt emelkedése a kezelés újbóli elkezdésekor a betegek egy részénél ismét kialakult, ami alátámasztja a gyógyszerrel való összefüggést. Klinikai vizsgálatok során a transzaminázok szintjének emelkedése a kezelés alatt bármikor előfordult, bár a legtöbbször ez az első 12 hónapon belül történt. A GPT (ALAT)-szintek a kezelés abbahagyását követően kb. 2 hónap múlva normalizálódtak. Kis számú (az 1,25 mg-ot kapóknál N = 10, a 0,5 mg-ot kapóknál N = 2) olyan betegnél, akinél a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának $\geq$ 5-szörösére történő emelkedését észlelték, és akik folytatták a fingolimod-kezelést, a GPT (ALAT)-szint megközelítőleg 5 hónapon belül normalizálódott (lásd még 4.4 pont, Májfunkció).

Idegrendszeri betegségek és tünetek

A klinikai vizsgálatokban a magasabb fingolimod adagokkal (1,25 mg vagy 5,0 mg) kezelt betegeknek ritka, idegrendszert érintő események fordultak elő, közülük tartozott az ischaemiás és haemorrhagiás stroke és az atípusos neurológiai kórképek, mint például az akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM)-szerű események.

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően görcsrohamok, így status epilepticus, előfordulásáról számoltak be a fingolimod alkalmazásával összefüggésben.

Érbetegségek és tünetek

A magasabb fingolimod dózisokkal (1,25 mg) kezelt betegeknek ritka esetben perifériás verőérszűkület alakult ki.

Légzőrendszer

A fingolimod-kezelés mellett a felszírozott expirációs volumen (FEV₁) és a szénmonoxid diffúziós kapacitás értékekben észlelt csekély, dózisfüggő csökkenés az első hónapban kezdődött, majd azt követően nem változott. A 24. hónapban a százalékos előrejelzett FEV₁ értékben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított csökkenés 2,7% volt a 0,5 mg fingolimod, és 1,2% volt a placebo esetén, és ez a különbség a kezelés abbahagyását követően eltűnt. A szénmonoxid diffúziós kapacitás csökkenése a 24. hónapban 3,3% volt a 0,5 mg fingolimod, és 2,7% volt a placebo esetén (lásd még 4.4 pont, Légzőrendszeri hatások).

Lymphomák

Mind a klinikai vizsgálatokban, mind a forgalomba hozatalt követően előfordultak különböző fajta lymphoma-esetek, beleértve egy halálos kimenetelű Epstein–Barr vírus (EBV) pozitív, B-sejtes lymphoma esetet is. A non-Hodgkin lymphoma (B-sejtes és T-sejtes) előfordulási gyakorisága magasabb volt a klinikai vizsgálatokban, mint ahogy az az átlagpopulációban várható. A forgalomba hozatalt követően néhány T-sejtes lymphoma, így cutan T-sejtes lymphoma (mycosis fungoides) esetet is jelentettek (lásd még 4.4 pont, Malignitások).

Haemophagocytás szindróma (HPS)

A fingolimoddal kezelt betegeknek fertőzéssel összefüggő HPS nagyon ritka eseteit jelentették, végzetes kimenetellel. A HPS egy ritka betegség, amit fertőzésekkel, immunszuppresszióval és különböző autoimmun betegségekkel összefüggésben írtak le.

Gyermekek és serdülők

A D2311 jelzésű, kontrolllos, gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a biztonságossági profil (10 és legfeljebb 18 év közötti életkorú), naponta 0,25 mg vagy 0,5 mg fingolimodot kapó gyermek és serdülőkorú betegeknek általánosan hasonló volt a felnőtt betegeknek megfigyeltekhez. Ugyanakkor a vizsgálatban több neurológiai és pszichiátriai zavar fordult elő. A klinikai vizsgálatból származó korlátozott ismeretek miatt ebben az alcsoportban elővigyázatosság szükséges.

A gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatban görcsrohamokról számoltak be a fingolimoddal kezelt betegek 5,6%-ánál és az interferon béta-1a-val kezelt betegek 0,9%-ánál.

Ismert tény, hogy a sclerosis multiplexben szenvedő betegeknek nagyobb gyakorisággal fordul elő depresszió és szorongás. A fingolimoddal kezelt gyermekeknek és serdülőknek is beszámoltak depresszió és szorongás kialakulásáról.

A bilirubinszint enyhe növekedését figyelték meg a fingolimodot kapó betegeknek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egészséges felnőtt önkéntesek az ajánlott (0,5 mg-os) adag akár nyolcvanszorosát is jól tolerálták. A 40 mg-os adag mellett 6 alany közül 5 számolt be mellkasi szorító érzésről vagy diszkomfortról, ami klinikailag a kis légutak reaktivitásával volt összefüggésben.

A fingolimod a kezelés elkezdésekor bradycardiát válthat ki. A szívfrekvencia csökkenése rendszerint az első adag után egy órán belül elkezdődik, és 6 órán belül a legkifejezettebb. A fingolimod negatív chronotrop hatása 6 órán túl is fennmarad, és a kezelés következő napjain progresszíven gyengül (a részletekért lásd 4.4 pont). Vannak lassú atrioventricularis átvzetésről szóló beszámolók és átmeneti, spontán megszűnő, teljes AV-blockról szóló, izolált beszámolók (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Ha a túlادagolás a fingolimod első expozíciója, akkor fontos a betegek folyamatos (valós idejű) EKG-val történő monitorozása, valamint a pulzusszám és a vérnyomás óránkénti mérése, legalább az első 6 óra alatt (lásd 4.4 pont).

Ezenkívül ha 6 óra múlva a percenkénti szívfrekvencia < 45 felnőtteknél, < 55 tizenkét év feletti gyermekeknél, illetve < 60 tíz és tizenkét éves kor közötti gyermekeknél, vagy ha 6 órával az első dózis után az EKG másodfokú vagy magasabb fokú AV-blockot vagy ≥ 500 ms-os QTc-távolságot mutat, akkor a monitorozást hosszabb ideig kell végezni, legalább egész éjszakán át, mindaddig, amíg ezek az eltérések meg nem szűnnek. Bármikor megjelenő harmadfokú AV-block szintén meghosszabbított monitorozást kell, hogy eredményezzen, beleértve az egész éjszakán át tartó monitorozást is.

Sem a dialízis, sem a plazmacsere nem távolítja el a fingolimodot a szervezetből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressansok, szelektív immunsuppressansok,
ATC kód: L04AE01

Hatásmechanizmus

A fingolimod egy szfingozin 1-foszfátreceptor modulátor. A szfingozin-kináz révén metabolizálódik aktív metabolittá, fingolimod-foszfáttá. A fingolimod-foszfát alacsony, nanomoláris koncentrációban kötődik a lymphocytákon található szfingozin 1-foszfátreceptor 1-hez (S1P receptor 1), és könnyen átjutva a véragy gáton, kötődik a központi idegrendszer idegsejtjein lévő S1P receptor 1-hez is. A lymphocytákon lévő S1P receptorok funkcionális agonistájaként hatva, a fingolimod-foszfát gátolja a lymphocytáknak azt a képességét, hogy kilépjenek a nyirokcsomókból, ami lymphocytadepléción helyett inkább azok redistribúcióját eredményezi. Állatkísérletek azt mutatták, hogy ez a redistribúció csökkenti a központi idegrendszer patogén lymphocytákkal történő infiltrációját, beleértve a proinflammatorikus Th17-es sejteket is, ahol azok az idegek gyulladásában és az idegszövet károsításában vennének részt. Állatkísérletek és *in vitro* kísérletek arra utalnak, hogy a fingolimod az idegsejteken lévő S1P receptorokra gyakorolt kölcsönhatás révén is hathat.

Farmakodinámiás hatások

Az első 0,5 mg adag fingolimod után 4-6 órán belül a lymphocytaszám a perifériás vérben a kiindulási érték kb. 75%-ára csökken. A napi adagolás folytatása mellett a lymphocytaszám egy kéthetes időszak alatt tovább csökken, és egy megközelítőleg 500 sejt/mikroliteres minimális számot vagy a kiindulási érték kb. 30%-át éri el. A betegek 18%-a ért el legalább egy alkalommal 200 sejt/mikroliter alatti minimális számot. A tartós naponkénti adagolással az alacsony lymphocytaszám fennmarad. A T- és B-lymphocyták többsége rendszeresen áthalad a nyirokszerveken, a fingolimod elsősorban ezekre a sejtekre hat. A T-lymphocyták kb. 15-20%-a effektor memória fenotípusú, ezek fontos szerepet töltenek be a perifériás immunrendszerben (surveillance). Mivel a lymphocytáknak ez az altípusa jellemző módon nem halad át a nyirokszerven, ezért ezekre nem hat a fingolimod. A perifériás lymphocytaszám emelkedése a kezelés leállítása után napokon belül nyilvánvalóvá válik, és a normális szám jellemző módon egy-két hónapon belül visszatér. A fingolimod tartós adagolása a neutrophilszám enyhe, a kiindulási érték kb. 80%-áig tartó csökkenéséhez vezet. A fingolimod nem hat a monocytákra.

A fingolimod a kezelés megkezdésekor a szívfrekvencia átmeneti csökkenését és az atrioventricularis átvezetés lassulását idézi elő (lásd 4.4 és 4.8 pont). A szívfrekvencia maximális csökkenését az adagolás megkezdése utáni 6 órán belül észlelték, és a negatív chronotrop hatás 70%-a az első napon kialakult. Az adagolás folytatása mellett a szívfrekvencia egy hónapon belül visszatér a kiindulási szintre. A szívfrekvencia fingolimod által kiváltott csökkenése atropin vagy izoprenalin parenterális adagolásával visszafordítható. Az inhalált szalmeterolról is kimutatták, hogy mérsékelten pozitív chronotrop hatása van. A fingolimod-kezelés elkezdésével szaporodnak az idő előtti pitvari kontrakciók, de nem nő a pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter, a ventricularis arrhythmia vagy az ectopiás ütések aránya. A fingolimod-kezelés nem jár a perctérfogot csökkenésével. A kezelés nem befolyásolja a szív autonóm választ, beleértve a szívfrekvencia diurnális változását és a terhelésre adott választ is.

Az S1P₄ részben hozzájárulhatott a hatáshoz, de nem ez volt a lymphoid deplációért felelős fő receptor. A bradycardia és a vasoconstrictio kialakulásának mechanizmusát *in vitro* vizsgálatokban is értékelték tengerimalacokon, valamint nyúl aorta- és koszorúér-izolátumokon. Azt a következtetést vonták le, hogy a bradycardia elsősorban a befelé irányuló (ún. inward-rectifying) káliumcsatorna vagy G-protein által aktivált befelé irányuló K⁺ csatorna (IKACH/GIRK) aktiválódása következtében alakul ki, a vasoconstrictiót pedig úgy tűnik, hogy egy Rhokináz- és kalciumfüggő mechanizmus mediálja.

Egyszeri vagy többszöri 0,5 és 1,25 mg-os adagokkal 2 héten át végzett fingolimod-kezelés nem járt a légúti ellenállás FEV₁-gyel vagy az erőltetett kilégzési légáramlási sebességgel (FEF 25-75) mért, kimutatható növekedésével. Ugyanakkor az egyszeri, ≥ 5 mg-os (az ajánlott adag 10-szerese) fingolimod dózisok a légúti ellenállás dózisfüggő növekedésével járt. A többszöri, a 0,5, az 1,25 vagy az 5 mg-os adagokkal végzett fingolimod-kezelés nem jár az oxigenizáció vagy az oxigénszaturáció terhelésre jelentkező csökkenésével vagy a légutak metakolinra adott fokozott reaktivitásával. A fingolimoddal kezelt betegek az inhalált bétaagonistákra normális bronchodilatációval reagálnak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A fingolimod hatásosságát két olyan vizsgálatban igazolták, amely a napi egyszeri 0,5 mg-os és 1,25 mg-os adagokat vizsgálta a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegeknek. Mindkét vizsgálatban olyan felnőtt betegek vettek részt, akiknek a megelőző 2 évben legalább 2, vagy a megelőző 1 évben legalább 1 relapszusa volt, és a kiterjesztett rokkantsági skála (Expanded Disability Status Score, EDSS) pontszáma 0 és 5,5 között volt. Egy harmadik, ugyanezen felnőtt betegpopulációban végzett klinikai vizsgálatot a Fingolimod Mylan engedélyezését követően fejeztek be.

A D2301 jelzésű (FREEDOMS) vizsgálat egy 2 évig tartó, randomizált, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú vizsgálat volt, amit 1272 beteggel végeztek (közülük n = 425 kapott 0,5 mg, 429 kapott 1,25 mg fingolimodot és 418 kapott placebót). A kiindulási jellemzők medián értékei a következők voltak: életkor 37 év, a betegség fennállásának időtartama 6,7 év és az EDSS-pontszám 2,0. A vizsgálat eredményeit az 1. táblázat mutatja. A 0,5 mg-os és az 1,25 mg-os dózisok között egyik végpont tekintetében sem volt lényeges különbség.

1. táblázat D2301 jelzésű (FREEDOMS) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,18**	0,40
A 24. hónapban relapszusmentesen maradó betegek százalékaránya	70%**	46%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya †	17%	24%
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
MR-végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 24 hónap alatt	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 24. hónapban	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Az agytérfogat medián (átlagos) %-os változása 24 hónap alatt	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése. ** p < 0,001, *p < 0,05 a placebohoz képest A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MR-analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

Azok a betegek, akik befejezték a 24 hónapos FREEDOMS fő vizsgálatot, beléphettek egy, a dózis tekintetében vak, kiterjesztett vizsgálatba (D2301E1), és fingolimodot kaptak. Összesen 920 beteg lépett be (n = 331 kapta tovább a 0,5 mg-ot, 289 kapta tovább az 1,25 mg-ot, 155-öt állítottak át placebóról 0,5 mg-ra és 145-öt állítottak át placebóról 1,25 mg-ra). Tizenkét hónap után (36 hónap) 856 beteg (93%) vett még mindig részt a vizsgálatban. A 24. és 36. hónap között a fő vizsgálatban 0,5 mg fingolimodot kapó betegek közül azoknál, akik továbbra is 0,5 mg-ot kaptak, az évenkénti relapszusráta (ARR) 0,17 volt (0,21 a fő vizsgálatban). A placebóról 0,5 mg fingolimodra átállított betegekénél az évenkénti relapszusráta 0,22 volt (0,42 a fő vizsgálatban).

Hasonló eredményeket mutattak egy 2 éves, randomizált kettős vak, placebokontrollos, fingolimoddal végzett III. fázisú replika vizsgálatban, amelyben 1083, RRMS-ben szenvedő beteg vett részt (n = 358 kapott 0,5 mg-ot, 370 kapott 1,25 mg-ot, 355 kapott placebót) (D2309; FREEDOMS 2). A kiindulási jellemzők medián értékei a következők voltak: életkor 41 év, a betegség fennállásának időtartama 8,9 év, az EDSS-pontszám 2,5.

2. táblázat D2309 jelzésű (FREEDOMS 2) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,21**	0,40
A 24. hónapban relapszusmentesen maradó betegek százalékaránya	71,5%**	52,7%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya †	25%	29%
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,83 (0,61, 1,12)	
MR-végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 24 hónap alatt	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 24. hónapban	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Az agytérfogot medián (átlagos) %-os változása 24 hónap alatt	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése. ** p < 0,001 a placebohoz képest A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MR-analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

A D2302 jelzésű (TRANSFORMS) egy 1 évig tartó, randomizált, kettős vak, duplaplacebós (double-dummy), aktívkontrollos (interferon béta-1a), III. fázisú vizsgálat volt, amit 1280 beteggel végeztek (közülük n = 429 kapott 0,5 mg, 420 kapott 1,25 mg fingolimodot, 431 kapott hetente egyszer 30 mikrogramm interferon béta-1a-t intramusculáris injekcióban). A kiindulási jellemzők medián értékei a következők voltak: életkor 36 év, a betegség fennállásának időtartama 5,9 év és az EDSS-pontszám 2,0. A vizsgálat eredményeit a 3. táblázat mutatja. A 0,5 mg-os és az 1,25 mg-os dózisok között egyik végpont tekintetében sem volt lényeges különbség.

3. táblázat D2302 jelű vizsgálat (TRANSFORMS): a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon béta-1a, 30 µg
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,16**	0,33
A 12. hónapban relapszusmentesen maradó betegek százalékaránya	83%**	71%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya †	6%	8%
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
MR-végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 12 hónap alatt	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 12. hónapban	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Az agytérfogot medián (átlagos) %-os változása 12 hónap alatt	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése. * p < 0,01, **p < 0,001 az interferon béta-1a-hoz képest A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MR-analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

Azok a betegek, akik befejezték a 12 hónapos TRANSFORMS fő vizsgálatot, beléphettek egy, a dózis tekintetében vak, kiterjesztett vizsgálatba (D2302E1), és fingolimodot kaptak. Összesen 1030 beteget vontak be, ugyanakkor közülük 3 beteg nem kapott kezelést (n = 356 kapta tovább a 0,5 mg-ot, 330 kapta tovább az 1,25 mg-ot, 167 lett átállítva interferon béta-1a-ról 0,5 mg-ra, és 174 lett átállítva interferon béta-1a-ról 1,25 mg-ra). Tizenkét hónap után (24 hónap) 882 beteg (86%) vett még mindig részt a vizsgálatban. A 12. és 24. hónap között a fő vizsgálatban 0,5 mg fingolimodot kapó betegek közül azoknál, akik továbbra is 0,5 mg-ot kaptak, az évenkénti relapszusrátát 0,20 volt (0,19 a fő vizsgálatban). Az interferon béta-1a-ról 0,5 mg fingolimodra átállított betegeknél az évenkénti relapszusrátát 0,33 volt (0,48 a fő vizsgálatban).

A D2301 és D2302 jelzésű vizsgálatok összesített eredményei az évenkénti relapszusrátát komparátorhoz viszonyított konzisztens és statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatták az alábbi alcsoportok esetén: nem, életkor, sclerosis multiplex korábbi kezelése, betegség kiindulási aktivitása, vagy kiindulási mozgáskorlátozottság.

A klinikai vizsgálati adatok további elemzése a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek nagyon aktív alcsoportjában konzisztens terápiás hatásokat igazolt.

Gyermekek és serdülők

A fingolimod 0,25 mg vagy a 0,5 mg naponta egyszeri adagjainak (a testsúly- és az expozíciómérés alapján kiválasztott adag) hatásosságát és biztonságosságát 10 és < 18 év közötti életkorú, relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő, gyermekgyógyászati betegek esetében igazolták.

A D2311 (PARADIGMS) egy kettős vak, dupla placebós (double-dummy), aktívkontrollos, rugalmas időtartamú, legfeljebb 24 hónapos vizsgálat volt, amelyben 215, 10 és < 18 év közötti életkorú beteg vett részt (n = 107 a fingolimodot kapott, n = 108 pedig hetente egyszer 30 mikrogramm interferon béta-1a-t kapott intramuscularis injekcióban).

A kiindulási jellemzők medián értékei a következők voltak: 16 év, a betegség medián időtartama 1,5 év, EDSS-pontszám: 1,5. A betegek többségénél a Tanner-stádium 2 vagy annál magasabb volt (94,4%), a testtömeg pedig > 40 kg (95,3%). Összefoglalva, a betegek közül 180-an (84%) fejezték be a vizsgálat alapfázisát a vizsgálati készítmény alkalmazásával (n = 99 [92,5%] a fingolimod csoportban, 81 [75%] az interferon béta-1a csoportban). A vizsgálat eredményeit a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat D2311 jelzésű (PARADIGMS) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,25 mg vagy 0,5 mg	Interferon béta-1a 30 mikrogramm
Klinikai végpontok	n = 107	n = 107#
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,122**	0,675
A 24. hónapban relapszusmentesen maradó betegek százalékaránya	85,7**	38,8
MR-végpontok		
Az új vagy újonnan növekvő T2 léziók számának évenkénti rátája	n = 106	n = 102
Korrigált átlag	4,393**	9,269
A gadolíniumot halmozó T1 léziók száma vizsgálatonként a 24. hónapig	n = 106	n = 101
Korrigált átlag	0,436**	1,282
Az agyi atrophia évenkénti rátája a vizsgálat megkezdése és legfeljebb a 24. hónap között	n = 96	n = 89
Legkisebb négyzetes átlag	-0,48*	-0,80
# Egy, interferon béta-1a intramuscularis injekciós kezelésre randomizált beteg nem tudta lenyelni a kétszeresen álcázott gyógyszert, és kizárásra került a vizsgálatból. A beteget kizárták a teljes analízis és a biztonságossági halmazból.		
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, az interferon béta-1a-hoz képest.		
A klinikai végpontok elemzését a teljes analízis halmazzal végezték.		

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai adatok egészséges felnőtt önkéntesektől, vesetranszplantált felnőtt betegektől és sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegektől származnak.

A hatásosságért felelős, farmakológiai aktív metabolit a fingolimod-foszfát.

Felszívódás

A fingolimod felszívódása lassú (12-16 órás t_{max}) és extenzív ($\geq 85\%$). A látszólagos abszolút orális biohasznosulás 93% (95%-os konfidencia intervallum: 79–111%). A dinamikus egyensúlyi állapotú vérkoncentráció napi egyszeri adagolást követően 1-2 hónapon belül alakul ki, és a dinamikus egyensúlyi állapotú szint megközelítőleg 10-szer magasabb, mint a kezdő dózis esetén mért.

A táplálkozás nem változtatja meg a fingolimod C_{max} -át vagy expozícióját (AUC). A fingolimod-foszfát C_{max} -a enyhén, 34%-kal csökkent, de az AUC változatlan volt. Ezért a Fingolimod Mylan étkezéstől függetlenül is szedhető (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A fingolimod eloszlása a vörösvértestekben magas, a vérsejt-frakcióban ez 86%. A fingolimod-foszfát vérsejtekbe történő felvétele alacsonyabb, ez $< 17\%$. A fingolimod és a fingolimod-foszfát nagymértékben ($> 99\%$) kötődik a fehérjékhez.

A fingolimod nagymértékben megoszlik a test szöveteiben, megoszlási térfogata mintegy 1200 ± 260 liter. Egy vizsgálat, melynek során négy egészséges önkéntes egyszeri intravénás, jódizotóppal jelzett fingolimod analógot kapott, azt mutatta, hogy az bejut az agyba. Tizenhárom, sclerosis multiplexben szenvedő, 0,5 mg/nap fingolimodot kapó férfi beteggel végzett vizsgálatban a fingolimod (fingolimod-foszfát) átlagos mennyisége dinamikus egyensúlyi állapotban a szájon át beadott (0,5 mg) adagnál kb. 10 000-szer alacsonyabb volt az ejakulátumban.

Biotranszformáció

Emberben a fingolimod a fingolimod-foszfát farmakológiailag aktív (S)enantiomerjévé reverzibilis sztereoszelektív foszforiláció útján alakul át. A fingolimod eliminációja elsősorban a CYP 4F2 és esetleg más izoenzimiek által katalizált oxidatív biotranszformáció, és az azt követő, inaktív metabolittá történő, zsírsavhoz hasonló lebomlás. Megfigyelték, hogy a fingolimod farmakológiailag inaktív, nem poláros ceramidanalógjainak képződése útján megy végbe. A fingolimod metabolizmusában részt vevő legfontosabb enzimet részben azonosították, és az vagy a CYP4F2, vagy a CYP3A4 lehet.

A [¹⁴C] fingolimod egyszeri, per os adását követően az összes, izotóppal jelölt összetevőnek az adagolást követően legfeljebb 34 nappal később, a vérben lévő, fő, a fingolimoddal összefüggésbe hozható komponensei, az AUC-ben való részvételük alapján következtetve: maga a fingolimod (23%), a fingolimod-foszfát (10%) és az inaktív metabolitok (M3 karboxilátsav metabolit (8%), M29 ceramid metabolit (9%) és M30 ceramid metabolit (7%)).

Elimináció

A fingolimod vérből történő clearance-e $6,3 \pm 2,3$ l/h, és az átlagos látszólagos terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 6-9 nap. A fingolimod és a fingolimod-foszfát vérszintje a terminális fázisban párhuzamosan csökken, ami mindkettő esetén hasonló felezési időhöz vezet.

Szájon át történő adását követően az adag kb. 81%-a lassan, inaktív metabolitok formájában választódik ki a vizeletbe. A fingolimod és a fingolimod-foszfát nem választódik ki változatlan formában a vizelettel, de ezek a fő komponensek a székletben, melyek mennyisége mindkét esetben kevesebb mint 2,5%. Harmincnégy nap után a visszanyerhető mennyiség az alkalmazott dózis 89%-a.

Linearitás

A fingolimod- és a fingolimod-foszfát koncentráció napi egyszeri 0,5 mg és 1,25 mg-os dózisok többszöri adása után látszólag a dózissal arányos módon növekszik.

Jellemzői különleges betegcsoportokban

Nemi/etnikai hovatartozás és vesekárosodás

A fingolimod és a fingolimod-foszfát farmakokinetikai tulajdonságai nem térnek el egymástól férfiaknál és nőknél, különböző etnikai eredetű betegeknél, vagy enyhe – súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Az enyhe, közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A, B és C stádium) nem észlelték a fingolimod C_{max} változását, de a fingolimod AUC-je sorrendben 12%-kal, 44%-kal és 103%-kal emelkedett. A súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) a fingolimod-foszfát C_{max} -a 22%-kal csökkent, és az AUC nem változott lényegesen. A fingolimod-foszfát farmakokinetikáját az enyhe vagy közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A fingolimod látszólagos eliminációs felezési ideje az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél változatlan, de a közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél kb. 50%-kal megnyúlt.

A fingolimod a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) nem alkalmazható (lásd 4.3 pont). Adását az enyhe vagy közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell elkezdni (lásd 4.2 pont).

Idősek

A 65 évnél idősebb betegekkel szerzett klinikai tapasztalat és farmakokinetikai információ korlátozott. A Fingolimod Mylant a 65 éves és idősebb betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülőkorú (10 éves vagy annál idősebb) betegeknek a fingolimod-foszfát koncentrációk nyilvánvalóan az adag arányosan növekednek a 0,25 mg-os és a 0,5 mg-os adag között.

A fingolimod-foszfát dinamikus egyensúlyi koncentrációja napi 0,25 mg vagy 0,5 mg fingolimod alkalmazása után körülbelül 25%-kal alacsonyabb gyermekgyógyászati (10 éves vagy annál idősebb) betegeknek, a naponta egyszer 0,5 mg fingolimoddal kezelt felnőtteknél mérhető koncentrációhoz képest.

A 10 éves kor alatti gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A fingolimod preklinikai biztonságossági profilját egereken, patkányokon, kutyákon és majmokon értékelték. Egy 2 éves vizsgálatban a 0,5 mg-os napi dózis mellett humán szisztémás expozíció (AUC) megközelítőleg 4-szeres értékét képviselő 0,15 mg/ttkg-os és magasabb dózisok mellett a fő célszervek több fajnál is a nyirokrendszer (lymphopenia és lymphoid atrophia), a tüdők (szervtömeg-növekedés, sima izom hypertrophia a bronchio-alveolaris junctióban), valamint a szív (negatív chronotrop hatás, vérnyomás-emelkedés, perivascularis elváltozások és myocardium degeneratio); és csak patkányoknál az erek (angiopathia) voltak.

Egy patkányokon végzett 2 éves bioassay vizsgálatban a fingolimod 2,5 mg/ttkg-os maximális tolerált dózisáig nem észleltek karcinogénitásra utaló bizonyítékot, ami a 0,5 mg-os dózis mellett észlelt humán szisztémás expozíciónál (AUC) mintegy 50-szer magasabb határértéket képvisel. Ugyanakkor egy egerekkel végzett, 2 évig tartó vizsgálatban 0,25 mg/ttkg-os és magasabb dózisok mellett a malignus lymphoma előfordulási gyakoriságának növekedését észlelték, ami a 0,5 mg-os napi dózis mellett észlelt humán szisztémás expozíciónál (AUC) mintegy 6-szor magasabb határértéket képvisel.

A fingolimod az állatkísérletekben nem volt sem mutagén, sem klasztogén.

Hím és nőstény patkányoknál a legmagasabb vizsgált adagokig (10 mg/ttkg) nem volt hatása a spermiumszámra/motilitásra, ami a 0,5 mg-os napi dózis mellett észlelt humán szisztémás expozíciónál (AUC) mintegy 150-szer magasabb határértéket képvisel.

A fingolimod patkányoknál 0,1 mg/ttkg-os vagy magasabb dózisokban teratogén volt. A patkányok gyógyszerexpozíciója ennél a dózisonál hasonló volt a terápiás dózissal (0,5 mg) kezelt betegekéhez. A leggyakoribb foetalis visceralis malformatiók közé tartozott a nyitott truncus arteriosus Botalli és a ventricularis septum defectus. A teratogén potenciált nyulaknál nem tudták teljes mértékben megállapítani, azonban 1,5 mg/ttkg-os és magasabb dózisokban fokozott embriofoetalis toxicitást tapasztaltak, és 5 mg/ttkg-os adagoknál az életképes foetusok számának csökkenését és a foetalis növekedés retardációját észlelték. A nyulak gyógyszerexpozíciója ezeknél a dózisoknál hasonló volt a betegekéhez.

Patkányoknál anyai toxicitást nem okozó dózisok mellett a korai postpartum időszakban az F1 generációba tartozó utódok túlélése lecsökkent. Ugyanakkor az F1 generációba tartozó utódok testsúlyát, fejlődését, viselkedését és fertilitását nem befolyásolta a fingolimod. A laktáció alatt 2-3-szor magasabb koncentrációban választódott ki a kezelt állatok anyatejébe, mint ami az anyai plazmában volt észlelhető. A fingolimod és annak metabolitjai vemhes nyulaknál átjutnak a placentaris barrieren.

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Fiatal patkányokkal végzett két toxicitási vizsgálat eredményei szerint a készítmény kis mértékben hatással van a neurológiai viselkedési válaszareakcióra, késleltette a nemi érést, és csökkentette az ismételt K LH (lyukas csigából nyert hemocianin) stimulálással kiváltott immunválaszt, amelyeket nem tekintettek nemkívánatosnak. Összefoglalva, a fingolimod fiatal állatoknál jelentkező, kezeléssel

összefüggő hatásai megfeleltek a hasonló szintű adagokat kapó felnőtt patkányoknál megfigyelt hatásokkal, a 1,5 mg/ttkg vagy annál nagyobb adagokat kapó fiatal állatokban megfigyelt csont ásványianyag-sűrűségi változások és a negatív neurológiaiviselkedési változások kivételével, valamint azzal az eltéréssel, hogy a fiatal patkányok tüdejében nem volt kimutatható simaizom atrophia.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszultöltet

Kalcium hidrogénfoszfát dihidrát

Glicin

Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellak (E904)

Propilénglikol (E1520)

Fekete vas-oxid (E172)

Káliumhidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/Al buboréksomagolás

Kiszerelés:

28, 30, 84 vagy 98 kemény kapszula

84 (3 doboz 28 darabos kiszerelés) kemény kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás

28 vagy 84 kemény kapszulát tartalmazó naptári csomagolás

7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 vagy 98 x 1 kemény kapszulát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás

PVC/PE/PVdC/Al buboréksomagolás

Kiszerelés:

28, 30, 84 vagy 98 kemény kapszula

84 (3 doboz 28 darabos kiszerelés) kemény kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás

28 vagy 84 kemény kapszulát tartalmazó naptári csomagolás

7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 vagy 98 x 1 kemény kapszulát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás

Fehér, kerek HDPE palack, fehér, opálos, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupak, , alumínium indukciós tömítő béléssel, vattával.

Kiszerelés: 90 vagy 100 kemény kapszula.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. augusztus 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Magyarország

Viatis Germany GmbH,
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Németország.

A gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatójának tartalmaznia kell a gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Fingolimod Mylan egyes Tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktató program formáját és tartalmát illetően, beleértve a média kommunikációt, a terjesztési módokat, illetve bármely más a program vonatkozásában felmerülő kérdést.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egyes Tagállamban, ahol a Fingolimod Mylan forgalomba kerül, minden azt várhatóan felírni szándékozó orvost ellát a következő oktatási anyagokat tartalmazza:

1. Alkalmazási előírás
2. A Fingolimod Mylan rendelése előtti ellenőrzőlista orvosok számára felnőtt és gyermekgyógyászati betegek esetén.
3. A betegek/szülők/gondozók számára készült útmutató, amellyel minden beteget, azok szüleit (illetve jogi képviselőit) és gondozóit el kell látni.
4. A terhesség-specifikus beteglelkeztető kártya, amellyel minden beteget, szükség szerint azok szüleit (illetve jogi képviselőit) és gondozóit el kell látni.

Orvosoknak szóló ellenőrzőlista

Az orvosoknak szóló ellenőrzőlista az alábbi, fontos üzeneteket kell, hogy tartalmazza:

Gyógyszerbiztonsági témák	Gyógyszerbiztonsági kulcsüzenetek
Bradyarrhythmia (beleértve az átvezetés zavarait és a hypotóniával szövődő bradycardiát) az első dózist követően	• Nem szabad elkezdni a Fingolimod Mylan alkalmazását szívbetegknél, vagy olyan gyógyszerkészítményeket alkalmazó betegeknek, amelyek esetében a Fingolimod Mylan ellenjavallt. • Mielőtt megkezdénék a Fingolimod Mylan alkalmazását olyan betegeknek, akiknél a súlyos szívritmuszavar vagy a bradycardia nagyobb kockázatával járó alapbetegség áll fenn, vagy pedig ilyen kockázattal növelő hatású gyógyszereket alkalmaznak egyidejűleg, meg kell győződni arról, hogy a várható előnyök meghaladják-e a lehetséges kockázatokat, valamint kardiológussal kell konzultálni a megfelelő monitorozásról (legalább az egész éjszakán át tartó, meghosszabbított monitorozás a kezelés megkezdésekor) és/vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer alkalmazásának módosításáról. • Minden betegnél a bradycardia jeleire és tüneteire irányuló monitorozást kell végezni legalább 6 órán keresztül a Fingolimod Mylan első dózisát követően, amelynek keretében elektrokardiogramot (EKG) kell készíteni és meg kell mérni a vérnyomást az első dózis előtt, valamint 6 órával az első dózist követően. • Amennyiben az adag beadását követően bradyarrhythmia jelei és tünetei lépnek fel, az irányelveknek megfelelően ki kell terjesztetni az első dózis megfelelő monitorozását addig, amíg meg nem szűnik ez az állapot; ismerni kell azokat a kritériumokat (például gyógyszeres beavatkozás szükségessége, a szívfrekvencia életkor szerinti határértékei, új EKG-leletek), amelyek az egész éjszakán át tartó monitorozást tehetnek szükségessé. • A kezelés megszakítása vagy a napi dózis növelése után az első dózis monitorozására vonatkozó ajánlások szerint kell eljárni.

Gyógyszerbiztonsági témák	Gyógyszerbiztonsági kulcsüzenetek
A hepaticus transzaminázok szintjének emelkedése	• Nem szabad elkezdni a Fingolimod Mylan alkalmazását súlyos intenzitású (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél • A transzaminázok szintjét és a bilirubinszintet meg kell határozni a Fingolimod Mylan-kezelés megkezdése előtt, majd 3 havonta monitorozni kell a kezelés első évében, majd azt követően rendszeres időközönként monitorozni kell a Fingolimod Mylan-kezelés abbahagyása után 2 hónapig. • Tünetmentesen emelkedett májfunkciós értékek észlelése esetén gyakrabban kell elvégezni a májfunkciós vizsgálatokat, ha a transzaminázszintek emelkedése meghaladja a normálérték felső határának (<i>upper limit of normal</i>, ULN) 3-szorosát, de elmarad annak 5-szörösétől és a szérum bilirubinszintje nem emelkedett. Abba kell hagyni a Fingolimod Mylan alkalmazását, ha a transzaminázok szintje legalább 5-szörösen meghaladja a normálérték felső határát, illetve ha legalább 3-szorosan meghaladja azt, és emellett a szérum bilirubinszintje is bármekkora mértékben megnő. A Fingolimod Mylan alkalmazását kizárólag az előnyök és a kockázatok gondos értékelését követően lehet újratekdeni. • Ha a betegnél a májműködési zavar klinikai tünetei lépnek fel, haladéktalanul kivizsgálást kell végezni, jelentős májkárosodás esetén pedig abba kell hagyni a Fingolimod Mylan alkalmazását. Ha a szérumszintek visszatérnek a normáltartományba (beleértve azt az esetet is, ha kiderül, hogy egyéb ok állt a májműködési zavar hátterében), a beteg alapos előny-kockázat értékelése alapján újra lehet kezdeni a Fingolimod Mylan alkalmazását.
Macula oedema	• A Fingolimod Mylan alkalmazásának megkezdése előtt szemészeti vizsgálatot javasolt végezni diabeteses betegeknél vagy azoknál, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel. • Minden betegnél szemészeti kivizsgálás szükséges 3-4 hónappal a Fingolimod Mylan megkezdése után. • Ha a betegnél a macula degeneráció alakul ki, akkor a Fingolimod Mylan elhagyása javasolt. A Fingolimod Mylan alkalmazását kizárólag az előnyök és a kockázatok gondos értékelését követően lehet újratekdeni.

Gyógyszerbiztonsági témák	Gyógyszerbiztonsági kulcsüzenetek
Opportunista fertőzések, beleértve a varicella zoster vírust (VZV), az egyéb herpesvírus (nem VZV) okozta fertőzéseket, gombafertőzéseket	• Nem szabad elkezdni a Fingolimod Mylan alkalmazását olyan betegeknek, akiknél immunhiányos szindróma áll fenn, nagyobb az opportunista fertőzések kockázata (beleértve az immunkompromittált betegeket), vagy pedig súlyos intenzitású, aktív, vagy aktív, krónikus fertőzés (például hepatitis vagy tuberkulózis) áll fenn. • A Fingolimod Mylan elkezdhető azoknál a betegeknek, akiknél a súlyos intenzitású, aktív fertőzés már lezajlott. • Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápiákat nem szabad egyidejűleg alkalmazni. Gondos mérlegelést követően döntést kell hozni a kortikoszteroidokkal végzett hosszan tartó egyidejű kezelésről. • Monitorozni kell a perifériás lymphocita-számot a Fingolimod Mylan-kezelés előtt és a kezelés alatt is. A kezelést meg kell szakítani $0,2 \times 10^9/l$ alatti lymphocytaszám esetén annak helyreállásáig. • Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy a fertőzésre utaló jeleket és tüneteket azonnal jelentsék a Fingolimod Mylan-kezelés ideje alatt, valamint a kezelés abbahagyása után még két hónapig. • Potenciálisan súlyos fertőzések esetén azonnal ki kell vizsgálni a beteget és mérlegelni kell a beteg beutalását infektológushoz. Mérlegelje a Fingolimod Mylan alkalmazásának felfüggesztését, valamint az esetleges későbbi újakezdés előnyeit és kockázatait. • Figyelemmel kell lenni arra, hogy Fingolimod Mylan -kezelés során előfordultak a központi idegrendszer (KIR) klinikailag súlyos, életet veszélyeztető és néha végzetes kimenetelű opportunista fertőzései, beleértve a herpesvírus-fertőzést (encephalitis, meningitis vagy meningoencephalitis; bármikor észlelhetők) és a cryptococcus meningitist (körülbelül 2-3 éves kezelés után észlelhető). • A Fingolimod Mylan alkalmazását abba kell hagyni központi idegrendszeri herpesvírus-fertőzések esetén. Cryptococcus meningitises betegeknek fel kell függesztetni a Fingolimod Mylan alkalmazását, és csak szakorvosi konzultációt követően lehet mérlegelni a kezelés folytatását. • Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy a Fingolimod Mylan -kezelés során nem kaphatnak élő, attenuált védőoltásokat, az egyéb védőoltások hatásossága pedig csökkenhet. • A Fingolimod Mylan alkalmazásának megkezdése előtt ellenőrizni kell a beteg varicella elleni antiteststátuszát; ha a vizsgálat negatív, akkor teljes VZV-oltási sorozat beadását kell ajánlani a betegnek. A kezelés megkezdését 1 hónappal el kell halasztani annak érdekében, hogy a vakcináció hatása teljes mértékben kialakuljon. • A kezelés megkezdése előtt ajánlani kell humán papillómavírus (HPV) elleni vakcinációt.

Gyógyszerbiztonsági témák	Gyógyszerbiztonsági kulcsüzenetek
Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)	- Nem kaphatnak Fingolimod Mylan-kezelést gyaníthatólag vagy igazoltan PML-es betegek. - Figyelembe kell venni, hogy a PML-t jellemzően 2 évvel a fingolimod-kezelést követően (vagy még később) észlelték. - Gondoskodjon arról, hogy referenciaként rendelkezésre álljon egy kiindulási, rendszerint a Fingolimod Mylan megkezdése előtt 3 hónapnál nem régebbi mágneses rezonancia-képfelvétele (MR) vizsgálati lelet. Mérlegelhető évenkénti MR-vizsgálat végzése, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a PML-lel általában összefüggésbe hozott kockázati tényezők közül több is fennáll. PML gyanúja esetén azonnal diagnosztikai célú MR-vizsgálatot kell végezni és fel kell függeszteni a Fingolimod Mylan alkalmazását addig, amíg ki nem zárták a PML-t. Amennyiben PML igazolódik, a Fingolimod Mylan-kezelést végleg abba kell hagyni. - Immunrekonstitúciós gyulladásos szindrómáról (<i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i>, IRIS) számoltak be S1P-receptor-modulátor hatóanyagokkal – a fingolimodot is beleértve – kezelt betegeknél, akiknél PML alakult ki, ezt követően pedig abbahagyták a kezelést. A PML-ben szenvedő betegeknél az IRIS rendszerint néhány héttel vagy hónappal az S1P-receptor-modulátor alkalmazásának abbahagyása után alakult ki. A betegeket monitorozni kell az IRIS kialakulására irányulóan, és megfelelő kezelést kell alkalmazni az azzal járó gyulladás ellen.
Reproduktív toxicitás	- A Fingolimod Mylan teratogén; alkalmazása ellenjavallt az olyan fogamzóképes korban lévő nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, illetve a terhes nőknél. - A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és kezelés abbahagyása után még két hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. - A fogamzóképes nőket – így a serdülő lányokat is, és azok szüleit vagy törvényes képviselőit – fel kell világosítani a kezelés megkezdése előtt, valamint utána is rendszeresen a magzatra gyakorolt súlyos kockázatról, és arról, hogy hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt és kezelés abbahagyása után még két hónapig. - A kezelés elkezdése előtt negatív terhességi teszteredmény megerősítése szükséges, és ezt megfelelő időközönként meg kell ismételni. - Ha egy nő a kezelés alatt esik teherbe, a Fingolimod Mylan-kezelést meg kell szakítani és számolni kell a betegségaktivitás kiújulásának lehetőségével. - Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy a Fingolimod Mylan alkalmazását két hónappal a tervezett terhesség előtt le kell állítani.

Gyógyszerbiztonsági témák	Gyógyszerbiztonsági kulcsüzenetek
Bőrrák (basalsejtes carcinoma, Kaposi-sarcoma, melanoma malignum, Merkel-sejtes carcinoma, laphámsejtes carcinoma)	- A kezelés elkezdése előtt és utána 6–12 havonta bőrvizsgálatot kell végezni. - Gyanús léziók észlelésekor bőrgyógyászhoz kell utalni a betegeket. - A betegeket óvatosságra kell inteni, hogy fényvédelem nélkül kerüljék a napfényt. - A betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV-B sugárzással végzett fototerápiát vagy PUVA-fotokemoterápiát.
Alkalmazás gyermek- és serdülőkorú betegeknél, beleértve a növekedésre és a fejlődésre kifejtett hatást	- A felnőttekre vonatkozó összes figyelmeztetés és óvintézkedés, valamint monitorozás a gyermek- és serdülőkorú betegek esetében is érvényes. - Végezze el a Tanner-stádium értékelését, valamint mérje meg a testmagasságot és a testsúlyt a szokásos ellátás keretében. - A Fingolimod Mylan megkezdése előtt ellenőrizze, hogy a beteg minden védőoltását megkapta-e. - Figyelje a depresszió és szorongás okozta jeleket és tüneteket.

Betegek/szülők/gondozók számára készült útmutató

A betegek/szülők/gondozók számára készült útmutató az alábbi, fontos üzeneteket kell, hogy tartalmazza:

Gyógyszerbiztonsági témák	Gyógyszerbiztonsági kulcsüzenetek
Bradyarrhythmia (beleértve az átvezetés zavarait és a hypotóniával szövődő bradycardiát) az első dózist követően	- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívbeteg, illetve ha a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszereket szed. - Kezelőorvosa elektrokardiogramot (EKG) készít és vérnyomásmérést végez a Fingolimod Mylan első adagja előtt. - Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja az Ön szívfrekvenciáját az első adagot követően. Lehetséges, hogy hosszan tartó és éjszakai monitorozásra lesz szükség. A kezelés újrakezdésekor követési célú monitorozásra lehet szükség. - Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha alacsony szívfrekvenciára utaló tünetek (például szédülés, forgó jellegű szédülés, hányinger vagy szívdobogásérzés) lépnek fel a Fingolimod Mylan első adagját követően. - Kihagyott adagok esetén hívja fel kezelőorvosát, ugyanis előfordulhat, hogy meg kell ismételni az első adag alkalmazásakor szükséges monitorozást.
A hepaticus transzaminázok szintjének emelkedése	- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha májproblémái vannak. - Kezelőorvosa májfunkciós vizsgálatokat végez a kezelés megkezdése előtt, kezelés ideje alatt meghatározott időközönként, és az abbahagyás után még legfeljebb 2 hónapig. - Tájékoztassa kezelőorvosát, ha májkárosodás bármilyen jelét észleli (mint például a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, szokatlanul sötét vizelet, fájdalom a has felső részén a jobb oldalon, tisztázatlan eredetű hányinger és hányás).

Gyógyszerbiztonsági témák	Gyógyszerbiztonsági kulcsüzenetek
Macula oedema	• Kezelőorvosa szemvizsgálatot kérhet a Fingolimod Mylan alkalmazásának megkezdése előtt, valamint a kezelés során szükség szerint. Követési célú szemvizsgálatra kerülhet sor 3-4 hónappal a Fingolimod Mylan alkalmazásának megkezdése után. • Haladéktalanul jelentse be kezelőorvosának a látása megváltozásának bármilyen tünetét a Fingolimod Mylan-kezelés ideje alatt és a kezelés után még legfeljebb két hónapig.
Opportunista fertőzések, beleértve a varicella zoster vírust (VZV), az egyéb herpeszvírus (nem VZV) okozta fertőzéseket, gombafertőzéseket	• Kezelőorvosa monitorozni fogja a limfociták számát az Ön vérében a Fingolimod Mylan-kezelés előtt és a kezelés alatt is. Ha túl kevés limfocita van a vérben, megszakítható a Fingolimod Mylan-kezelés. • Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha fertőzésre utaló jelei és tünetei alakulnak ki a Fingolimod Mylan-kezelés alatt és a kezelés utáni két hónapon belül (például láz, influenzaszerű tünetek, a nyak merevsége, fényérzékenység, hányinger, övsömör és/vagy zavartság vagy görcsrohamok által kísért fejfájás [ezek agyhártyagyulladás és/vagy agyvelőgyulladás tünetei lehetnek]).
Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)	• A PML egy ritka, fertőzés által okozott agyi rendellenesség, amely súlyos fogyatékossághoz vagy halálhoz vezethet. • Kezelőorvosa mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatot (MR-vizsgálat) kér a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a PML kockázatának nyomon követésére. • Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy a Fingolimod Mylan-kezelés alatt és után a szklerózis multiplex betegsége rosszabbodik vagy ha bármilyen új tünetet észlel; ilyen lehet például a hangulat vagy a viselkedés megváltozása, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó gyengeség a test egyik oldalán, a látás megváltozása, zavartság, emlékezetkihagyások, vagy beszéd- és kommunikációs nehézségek. Ezek a PML vagy egy gyulladásos reakció (az úgynevezett immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma vagy IRIS) tünetei lehetnek, amelyek PML-ben szenvedő betegeknél akkor jelentkezhetnek, amikor a Fingolimod Mylan a kezelés abbahagyását követően már kiürül a betegek szervezetéből. • Beszéljen partnerével vagy gondozóival, és adjon tájékoztatást az Ön kezeléséről. Felléphetnek olyan tünetek is, amelyeket Ön nem feltétlenül vesz észre.

Gyógyszerbiztonsági témák	Gyógyszerbiztonsági kulcsüzenetek
Bőrrák (basalsejtes carcinoma, Kaposi-sarcoma, melanoma malignum, Merkel-sejtes carcinoma, laphámsejtes carcinoma)	Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen csomót (pl. fényes, gyöngyházfényű csomót), foltot vagy nyílt sebet észlel a bőrén, amely nem gyógyul meg heteken belül. A Fingolimod Mylan-nal kezelt, szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél bőrrákokról számoltak be. A bőrrák tünetei közé tartozhat a bőrszövet kóros növedéke vagy megváltozása (például szokatlan anyajegyek), a színük, formájuk vagy méretük megváltozása az idő múlásával.
Reproduktív toxicitás	- A Fingolimod Mylan-t nem alkalmazhatják olyan nők, akik fogamzóképesek, de nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlást, illetve terhes nők. - Ha Ön fogamzóképes nők, a kezelés alatt és kezelés abbahagyása után még két hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. - Azonnal számoljon be kezelőorvosának a Fingolimod Mylan-kezelés során vagy annak befejezését követő két hónapon belüli (tervezett vagy nem tervezett) terhességről.
Speciálisan a gyermek- és serdülőkorú betegek számára	A felnőttekre vonatkozó összes figyelmeztetés és óvintézkedés, valamint monitorozás a gyermek- és serdülőkorú betegek esetében is érvényes. Továbbá: - Kezelőorvosa a szokásos ellátás keretében elvégzi a magasság, a testtömeg és a pubertás állapotának felmérését. - A Fingolimod Mylan-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos ellenőrizni fogja, hogy minden szükséges oltást megkapott-e már. - Figyelje a depresszió és szorongás okozta jeleket és tüneteket.

Terhességspecifikus emlékeztető betegkártya

A terhességspecifikus emlékeztető betegkártyának az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- A TERHESSÉGBEN ALKALMAZOTT Fingolimod Mylan KÁROSÍTHATJA A MAGZATOT. A Fingolimod Mylan ellenjavallt terhes nőknek és olyan fogamzóképes nőknek, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. Fontos, hogy a teherbe esés elkerüléséhez alkalmazzon hatásos fogamzásgátló módszert a Fingolimod Mylan szedésének ideje alatt, valamint még legalább 2 hónapig a készítmény abbahagyását követően. Kezelőorvosa tanácsokat ad Önnek a hatásos fogamzásgátlásról.
- Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt, valamint utána is rendszeres felvilágosítást nyújt a Fingolimod Mylan magzatkárosító kockázatáról és az ennek minimalizálásához szükséges intézkedésekről.
- A kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni, és a kezelőorvosának meg kell erősítenie a negatív eredményt. A terhességi tesztet alkalmas időközönként meg kell ismételni.
- A nőknek a kezelés során NEM SZABAD teherbe esniük. Ha Ön terhes lesz vagy teherbe kíván esni, a Fingolimod Mylan-kezelést meg kell szakítani.
- Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy terhes lett. Kezelőorvosa terhesség esetén tanácsadást nyújt, valamint értékeli az esetleges terhesség kimenetelét.
- Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Fingolimod Mylan-kezelés leállítása után a szklerózis multiplex betegsége rosszabbodik.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszulák
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes kapszula 0,5 mg fingolimodot tartalmaz (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 kemény kapszula

30 kemény kapszula

84 kemény kapszula

98 kemény kapszula

Naptári csomagolás: 28 kemény kapszula

Naptári csomagolás: 84 kemény kapszula

Egységadagos buboréksomagolás: 7 × 1 kemény kapszula

Egységadagos buboréksomagolás: 28 × 1 kemény kapszula

Egységadagos buboréksomagolás: 90 × 1 kemény kapszula

Egységadagos buboréksomagolás: 98 × 1 kemény kapszula

Palackos csomagolás: 90 kemény kapszula

Palackos csomagolás: 100 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Minden egyes kapszulát egészben nyeljen le!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOXSZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszulák
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes kapszula 0,5 mg fingolimodot tartalmaz (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

Gyűjtőcsomagolás: 84 (3 doboz 28 darabos kiszerelés) kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Minden egyes kapszulát egészben nyeljen le!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszulák
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes kapszula 0,5 mg fingolimodot tartalmaz (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 kemény kapszula
A gyűjtőcsomagolás része nem árusítható külön.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Minden egyes kapszulát egészben nyeljen le!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszulák
fingolimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[Naptári csomagoláshoz]
VAS→HÉT→KED→SZE→CSÜT→PÉN→SZO

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszulák
fingolimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra.

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszulák
fingolimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes kapszula 0,5 mg fingolimodot tartalmaz (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

90 kemény kapszula

100 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Minden egyes kapszulát egészben nyeljen le!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszulák fingolimod

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fingolimod Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fingolimod Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Fingolimod Mylant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fingolimod Mylant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fingolimod Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Fingolimod Mylan?

A Fingolimod Mylan hatóanyaga a fingolimod.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Fingolimod Mylan?

A Fingolimod Mylant felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél (10 éves és annál idősebb) a szklerózis multiplex (SM) relapszáló-remittáló formájának kezelésére alkalmazzák, még pontosabban:

- olyan betegeknél, akik nem reagáltak egy korábbi SM-kezelésre, vagy
- olyan betegeknél, akiknek gyorsan kialakuló, súlyos szklerózis multiplexük van.

A Fingolimod Mylan nem gyógyítja meg a szklerózis multiplexet, de segít a bekövetkező relapszusok számának csökkentésében, és lassítja a szklerózis multiplex miatti mozgáskorlátozottság súlyosbodását.

Mi az a szklerózis multiplex?

A szklerózis multiplex az agyból és a gerincvelőből álló központi idegrendszer hosszan tartó betegsége. Szklerózis multiplexben a gyulladás elpusztítja a központi idegrendszerben lévő idegek körül található védőhüvelyt (ún. mielint), és megakadályozza az idegsejtek megfelelő működését. Ezt a folyamatot demielinizációnak nevezik.

A relapszáló-remittáló szklerózis multiplexet az ismételt rohamokban jelentkező idegrendszeri tünetek (relapszusok) jellemzik, ami a központi idegrendszerben zajló gyulladást jelzi. A tünetek betegenként különböznek, de jellemző módon közéjük tartozik a járászavar, a zsibbadás, a látási problémák vagy az egyensúlyzavar. A relapszus tünetei teljesen elmúlhatnak, ha a relapszusnak vége, de néhány tünet visszaradhat.

Hogyan hat a Fingolimod Mylan?

A Fingolimod Mylan azáltal nyújt védelmet az immunrendszer központi idegrendszer ellen irányuló támadásai ellen, hogy csökkenti bizonyos fehérvérsejtek (nyiroksejtek) szabad mozgását a szervezetben.

belül, valamint úgy, hogy megakadályozza azoknak az agyba és gerincvelőbe történő eljutását. Ez gátolja a szklerózis multiplex okozta idegkárosodást. A gyógyszer csökkenti a szervezet bizonyos immunreakcióit is.

2. Tudnivalók a Fingolimod Mylan szedése előtt

Ne szedje a Fingolimod Mylant:

- **ha allergiás** a fingolimodra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- **ha immunrendszerének reakciókészsége lecsökkent** (egy immunhiányos szindróma, egy betegség vagy az immunrendszer működését gátló gyógyszerek következtében),
- **ha kezelőorvosa arra gyanakszik, hogy Önél fennállhat egy ritka agyi fertőzés, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML), vagy a PML, illetve ennek megléte megerősítésre került,**
- **ha súlyos, aktív fertőzése vagy aktív, krónikus fertőzése,** például vírusos májgyulladás vagy tüdőbaja van, úgymint hepatitisz vagy tuberkulózis,
- **ha aktív, daganatos megbetegedése van,**
- **ha súlyos májbetegsége van,**
- **ha az előző 6 hónapban szívroham, anginája, szélütése vagy a szélütésre vagy a szívelégtelenség bizonyos típusaira utaló, figyelmeztető tünete volt,**
- **ha Önnek bizonyos típusú szabálytalan vagy kóros szívverése van** (szívritmuszavar), beleértve az olyan betegeket is, akiknél az EKG (elektrokardiogram) megnyúlt QT-távolságot mutat,
- **ha Ön a szívritmuszavar kezelésére gyógyszert szed, vagy nemrégiben szedett,** például kinidint, dizopiramidot, amiodaront vagy szotalolt,
- **ha Ön terhes vagy olyan fogamzóképes nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást.**

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, vagy bizonytalan, **beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bevenné a Fingolimod Mylant.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fingolimod Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **ha alvás közben jelentkező súlyos légzészavara van** (súlyos alvási apnoe),
- **ha azt mondták Önnek, hogy kóros az EKG-ja** (elektrokardiogramja),
- **ha lassú szívverés okozta tünetektől szenved** (például szédülés, hányinger vagy szívdobogásérzés),
- **ha olyan gyógyszereket szed vagy nemrégiben szedett, amelyek lassítják a szívverését** (például bétablokkolókat, verapamilt, diltiazemet vagy ivabradint, digoxint, antikolinészteráz szereket vagy pilokarpint),
- **ha a kórelőzményében hirtelen eszméletvesztés vagy ájulás (szinkópe) szerepel,**
- **ha védőoltást készül kapni,**
- **ha soha nem volt bárányhimlője,**
- **ha látászavara van vagy valaha volt,** vagy ha a szemfenéken lévő sárgafolt (más néven makula, az éleslátás helye a szemben) vízenyőjére utaló egyéb tünete van (a betegség makulaödéma néven is ismert, lásd később), ha gyulladás vagy fertőzés van a szemében (érhártya-gyulladás – uveitisz) **vagy ha cukorbeteg** (ami szembetegségeket tud okozni),
- **ha májbetegsége van,**
- **ha gyógyszerekkel nem beállítható magas vérnyomása van,**
- **ha súlyos tüdőbetegsége van** vagy a dohányzástól köhög.

Amennyiben ezek bármelyike érvényes Önre, vagy bizonytalan, **beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bevenné a Fingolimod Mylant.**

Lassú szívverés (bradikardia) és szívritmuszavar

A kezelés kezdetén vagy az első 0,5 mg-os adag bevétele után, ha 0,25 mg-os napi adagról áll át, a Fingolimod Mylan a szívverés lassulását okozza. Ennek következtében szédülhet vagy fáradtnak érezheti magát, vagy szívdobogásérzete lehet, vagy a vérnyomása is leeshet. **Ha ezek a hatások súlyosak, szóljon kezelőorvosának, mivel azonnali kezelésre lehet szüksége.** A gyógyszer szívritmuszavart is okozhat, különösen az első adag beszedése után. A szívritmuszavar rendszerint kevesebb mint egy nap alatt megszűnhet. A lassú szívverés általában egy hónapon belül visszatér a normális szintre. Ez alatt az időszak alatt általában nem várhatóak klinikailag jelentős, pulzusra gyakorolt hatások.

Kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy a Fingolimod Mylan első adagjának a bevitelét követően vagy az első 0,5 mg-os adag bevétele után, ha 0,25 mg-os napi adagról áll át, óránkénti pulzus és vérnyomásmérésre legalább 6 órán keresztül maradjon az orvosi rendelőben vagy a kórházban, így a kezelés megkezdésekor jelentkező mellékhatások esetén a szükséges intézkedések megtehetőek. A gyógyszer első adagja előtt és a 6 órás megfigyelési időszak után EKG-vizsgálatot kell végezni Önnél. Lehet, hogy ez alatt az idő alatt kezelőorvosának folyamatosan ellenőriznie kell az Ön elektrokardiogramját. Ha a 6 órás időszak után a szívverésszám nagyon lassú vagy csökken, vagy ha az elektrokardiogramja eltéréseket mutat, akkor lehet, hogy Önt hosszabb ideig (legalább 2 órával tovább, de lehet, hogy egész éjszaka) megfigyelés alatt kell tartani, addig, amíg azok elmúlnak. Lehet, hogy ugyanez igaz akkor is, ha Ön egy, a kezelésben tartott szünet után újrakezdi a Fingolimod Mylant, ami egyaránt függ attól, hogy milyen hosszú volt a szünet, és Ön milyen hosszú ideig szedte a szünet előtt.

Ha szívritmuszavara vagy szabálytalan szívverése van, ha ezek veszélye fennáll Önnél, vagy ha az EKG-ján kóros eltérés van, vagy ha szívbetegsége vagy szívelégtelensége van, akkor lehet, hogy a Fingolimod Mylan nem alkalmas az Ön számára.

Ha az Ön kórelőzményében hirtelen kialakuló eszméletvesztés vagy csökkent pulzusszám szerepel, akkor lehet, hogy a Fingolimod Mylan nem alkalmas az Ön kezelésére. Kardiológus (szívspecialista) fogja megvizsgálni Önt, hogy tanácsot adjon, miként kell elkezdenie a kezelést, beleértve az egész éjszakán át tartó megfigyelést is.

Ha olyan gyógyszereket szed, amelyek csökkenthetik a szívverésszámát, akkor lehet, hogy a Fingolimod Mylan nem alkalmas az Ön kezelésére. Meg kell vizsgálnia Önt egy kardiológus, aki leellenőrzi, hogy átállítható-e más, olyan gyógyszerre, amely nem csökkenti a pulzusszámát, ami így lehetővé teszi a Fingolimod Mylan-kezelést. Ha az ilyen átállítás nem lehetséges, a kardiológus tanácsot ad majd, miként kell elkezdenie a Fingolimod Mylan-kezelést, beleértve az egész éjszakán át tartó megfigyelést is.

Ha soha nem volt bárányhimlője

Ha soha nem volt bárányhimlője, kezelőorvosa ellenőrizni fogja a betegséget okozó vírussal szembeni védettségét (varicella zoster vírus). Ha védtelen a vírussal szemben, akkor a Fingolimod Mylan-kezelés elkezdése előtt védőoltásra lehet szüksége. Ebben az esetben kezelőorvosa a teljes oltási sorozat befejezését követően egy hónapig el fogja halasztani a kezelés elkezdését.

Fertőzések

A Fingolimod Mylan csökkenti a fehérvérsejtek számát (különösen a limfocitaszámot). A fehérvérsejtek a fertőzések ellen küzdenek. A gyógyszer szedésének ideje alatt (és legfeljebb még 2 hónappal a szedés befejezését követően) könnyebben kaphat fertőzéseket. Bármilyen, már meglévő fertőzése súlyosbodhat. A fertőzések súlyosak és életveszélyesek lehetnek. Ha úgy gondolja, hogy fertőzése van, ha lázas, úgy érzi, hogy influenzás, ha övsömöre van, vagy a nyak merevsége, fényérzékenység, hányinger, kiütés és/vagy zavartság vagy görcsrohamok által kísért fejfájása van (ezek gomba- vagy herpeszvírus-fertőzés okozta agyhártyagyulladás és/vagy agyvelőgyulladás tünetei lehetnek), azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, mert ez súlyos és életveszélyes lehet.

Humán papillomavírus fertőzésről, ezen belül papillóma, diszplázia, szemölcsök és HPV-vel összefüggő rákos megbetegedésekről számoltak be Fingolimod Mylannal kezelt betegeknél.

Kezelőorvosa meg fogja fontolni, hogy Önnek szüksége van-e a kezelést megelőzően HPV elleni védőoltásra. Ha Ön nő, kezelőorvosa szintén javasolni fogja a HPV szűrést.

PML

A PML egy ritka, fertőzés által okozott agyi rendellenesség, amely súlyos fogyatékossághoz vagy halálhoz vezethet. Kezelőorvosa mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatot (MR-vizsgálat) kér a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a PML kockázatának nyomon követésére.

Ha úgy gondolja, hogy az SM betegsége rosszabbodik vagy ha bármilyen új tünetet észlel – ilyen lehet például a hangulat vagy a viselkedés megváltozása, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó gyengeség a test egyik oldalán, a látás megváltozása, zavartság, emlékezetkihagyások, vagy beszéd- és kommunikációs nehézségek –, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát. Ezek a PML tünetei lehetnek. Beszéljen partnerével vagy gondozóival is, és adjon tájékoztatást az Ön kezeléséről. Felléphetnek olyan tünetek is, amelyeket Ön nem feltétlenül vesz észre.

Ha PML alakul ki Önnél, az kezelhető, és a Fingolimod Mylan-kezelést leállítják. Néhány embernél gyulladásos reakció lép fel akkor, amikor a Fingolimod Mylan már kiürül a szervezetből. Ez a reakció (az úgynevezett immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma vagy IRIS) az állapota romlását, például az agyműködés rosszabbodását okozhatja.

Maculaoedema

Lehet, hogy a Fingolimod Mylan szedésének elkezdése előtt kezelőorvosa szemészeti vizsgálatra akarja küldeni Önt, ha látászavara van vagy valaha volt, vagy ha a szemfenéken lévő sárgafolt (más néven makula, az éleslátás helye a szemben) vízenyőjére utaló egyéb tünete van (a betegség makulaödéma néven is ismert, lásd később), ha gyulladás vagy fertőzés van a szemében (érhártyagyulladás – uveitisz) vagy ha cukorbeteg.

Lehet, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy a Fingolimod Mylan szedésének elkezdése után 3-4 hónappal szemészeti vizsgálat történjen Önnél.

A makula az ideghártyának (a retinának) egy kis területe a szemfenéken, ami lehetővé teszi, hogy alakokat és színeket lásson, és a részletek tiszták és élesek legyenek. A Fingolimod Mylan a makula vízenyőjét okozhatja, ez a betegség makulaödéma néven ismert. A vízenyő rendszerint a kezelés első 4 hónapja alatt jelentkezik.

Önnél nagyobb a makulaödéma kialakulásának az esélye, ha **cukorbeteg**, vagy ha uveitisznek nevezett szemgyulladásra volt. Ilyen esetekben előfordulhat, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy a makulaödéma felismerése érdekében rendszeres szemészeti vizsgálatok történjenek Önnél.

Ha makulaödémája volt, akkor a Fingolimod Mylan-kezelés ismételt elkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A makulaödéma ugyanazoknak a látási tüneteknek egy részét képes előidézni, mint egy szklerózis multiplexes roham (látóideg-gyulladás). Kezdetben lehet, hogy nincs is semmilyen tünet. Feltétlenül mondjon el minden, a látásában bekövetkező változást kezelőorvosának.

Lehet, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy szemészeti vizsgálat történjen Önnél, különösen akkor, ha:

- a látóterének a középső része elhomályosodik vagy sötét részeket lát,
- a látótere közepén sötét folt alakul ki,
- probléma van a színek vagy a finom részletek érzékelésével.

Májfunkciós vizsgálatok

Nem szedheti a Fingolimod Mylant, ha súlyos májbetegsége van, mivel az befolyásolhatja az Ön májműködését. Valószínűleg semmilyen tünetet nem fog észlelni, de ha azt veszi észre, hogy besárgul a bőre vagy a szeme fehérréje, ha szokatlanul sötét (barna színű) a vizelete, fájdalmat érez a has felső részén jobb oldalon, fáradtságot, a szokásostól elmaradó éhségérzetet, vagy megmagyarázhatatlan hányingert és hányást észlel, **azonnal szóljon kezelőorvosának!**

Ha a Fingolimod Mylan szedésének elkezdése után ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, **azonnal szóljon kezelőorvosának!**

A kezelés előtt, közben és után kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog rendelni, hogy ellenőrizze az Ön májának működését. Ha a vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy probléma van a májával, akkor lehet, hogy abba kell hagynia a Fingolimod Mylan-kezelést.

Magas vérnyomás

Mivel a Fingolimod Mylan a vérnyomás enyhe emelkedését idézi elő, lehet, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni akarja majd az Ön vérnyomását.

Tüdőbetegségek

A Fingolimod Mylannak enyhe hatása van a légzésfunkcióra. Azoknál a betegeknél, akiknek súlyos tüdőbetegségük van vagy a dohányzástól köhögnek, nagyobb lehet a mellékhatások kialakulásának az esélye.

Vérkép

A Fingolimod Mylan-kezelés várt hatása, hogy csökken a vérben a fehérvérsejtek száma. Ez a kezelés leállítását követő 2 hónapon belül többnyire normalizálódik. Ha bármilyen vérvizsgálatot kell végezni Önnél, mondja el az orvosnak, hogy Ön Fingolimod Mylant szed. Más különben előfordulhat, hogy az orvos nem tudja értelmezni a vizsgálat eredményét, és az orvosnak bizonyos típusú vérvizsgálatokhoz a szokásosnál több vér levételére is szüksége lehet.

A Fingolimod Mylan elkezdése előtt kezelőorvosa meg fog győződni arról, hogy van-e elegendő fehérvérsejt az Ön vérben, és lehet, hogy rendszeresen meg akarja ismételni az ellenőrzést. Abban az esetben, ha nincs elegendő fehérvérsejtje, akkor lehet, hogy abba kell hagynia a kezelést.

Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

Ritkán egy PRES nevű kórképet jelentettek a fingolimoddal kezelt szklerózis multiplexes betegeknél. Tünetei közé tartozhatnak a hirtelen kialakuló, súlyos fejfájás, zavartság, görcsrohamok és látászavarok. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a kezelés során ezen tünetek bármelyikét észleli, mert az súlyos lehet.

Rák

A fingolimoddal kezelt, szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél bőrrákokról számoltak be. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen csomót (például fényes, gyöngyházfényű csomót) foltot vagy nyílt sebet észlel a bőrén, ami nem gyógyul meg heteken belül. A bőrrák tünetei közé tartozhat a bőrszövet kóros növedéke vagy megváltozása (például szokatlan anyajegyek), a színük, formájuk vagy méretük megváltozása az idő múlásával. Mielőtt elkezdi alkalmazni a Fingolimod Mylant, a bőr vizsgálata szükséges, hogy ellenőrizzék, van-e bármilyen csomó a bőrén. Kezelőorvosa rendszeresen fog bőrvizsgálatot végezni a kezelése alatt. Ha Önnél bőrproblémák alakulnak ki, akkor kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja Önt, aki a konzultáció után dönthet úgy, hogy Önnek fontos lenne rendszeres vizsgálaton részt vennie.

A nyirokrendszert érintő, bizonyos típusú rákbetegségről (limfóma) is beszámoltak fingolimoddal kezelt SM-betegeknél.

Napozás és a napfénnel szembeni védelem

A fingolimod gyengíti az Ön immunrendszerét. Ez növeli Önnél a rákos daganatok, különösen a bőrrák kialakulásának kockázatát. Az alábbi módszerekkel védenie kell magát a napfénytől és az ibolyántúli (UV) sugárzástól:

- viseljen megfelelő védőruházatot,
- az UV-védelem érdekében alkalmazzon rendszeresen magas fényvédő faktorú naptejet.

Relapszáló szklerózis multiplexhez társuló, szokatlan agyi károsodások

Ritka esetekben relapszáló szklerózis multiplexszel összefüggésbe hozható, szokatlanul nagy agyi károsodásokat jelentettek a fingolimoddal kezelt betegeknél. Súlyos relapszus esetén állapota megítéléséhez kezelőorvosa mérlegelni fogja az MR vizsgálat elvégzését, és eldönti, hogy Önnek abba kell-e hagynia a kezelést.

Fingolimod Mylan-kezelésre történő áttérés

Lehet, hogy kezelőorvosa közvetlenül egy bétainterferonról, glatiramer-acetátról vagy dimetil-fumarátról állítja át Fingolimod Mylanra, ha nincsenek a korábbi kezelés okozta kóros eltérésekre utaló jelek. Lehet, hogy kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeztetnie, hogy kizárja az ilyen rendellenességeket. A natalizumab leállítása után lehet, hogy a Fingolimod Mylan-kezelés elkezdése előtt 2-3 hónapot várnia kell. A teriflunomidról való átállítás esetén kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy várjon bizonyos ideig, vagy végezzenek Önnél gyorsított kiürítési eljárást. Amennyiben alemtuzumabbal kezelték, alapos kivizsgálás és a kezelőorvosával való megbeszélés szükséges annak eldöntésére, hogy a Fingolimod Mylan megfelelő-e az Ön számára.

Fogamzóképes nők

A Fingolimod Mylan terhesség alatti alkalmazása ártalmas lehet a születendő gyermekre. Mielőtt elkezd a kezelést, kezelőorvosa el fogja magyarázni Önnek a kockázatokat, és arra kéri, hogy végezzen terhességi tesztet, annak érdekében, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön nem terhes. Kezelőorvosa átad Önnek egy kártyát, amely elmagyarázza, miért nem szabad teherbe esnie a Fingolimod Mylan szedése során. Továbbá azt is ismerteti, hogy mit kell tennie a terhesség elkerülése érdekében a gyógyszer szedése során. A kezelés ideje alatt és a kezelés leállítását követő 2 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia (lásd a „Terhesség és szoptatás” című részt).

A szklerózis multiplex rosszabbodása a Fingolimod Mylan-kezelés leállítása után

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, és ne módosítsa az adagját anélkül, hogy előbb megbeszélné azt a kezelőorvosával.

Haladéktalanul mondja el kezelőorvosának, ha úgy érzi, hogy szklerózis multiplex betegsége rosszabbodik, miután abbahagyta a Fingolimod Mylan-kezelést. Ez súlyos is lehet (lásd a „Ha idő előtt abbahagyja a Fingolimod Mylan szedését” című részt a 3. pontban és a „Lehetséges mellékhatások” című részt a 4. pontban).

Idősek

A fingolimoddal az idős (65 év feletti) betegek esetén szerzett tapasztalat korlátozott. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezzel kapcsolatban bármilyen nyugtalanítja.

Gyermekek és serdülők

A Fingolimod Mylan nem 10 év alatti gyermekek számára készült; és az ebbe a korcsoportba tartozó, szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A fent felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak. Az alábbi információk kifejezetten fontosak gyermekek és serdülők, valamint gondozóik számára:

- A Fingolimod Mylan-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos ellenőrizni fogja az oltási státuszt. Ha bizonyos oltásokat még nem kapott meg, szükség lehet arra, hogy ezeket a kezelés megkezdése előtt beadják.
- Az első alkalommal, amikor beveszi a Fingolimod Mylant, vagy amikor napi 0,25 mg-os adagról átvált 0,5 mg-os napi adagra, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja a szívfrekvenciáját és a szívritmusát (lásd fent a „Lassú szívverés (bradikardia) és szívritmuszavar” c. részt).
- Ha görcsrohamokat észlel a Fingolimod Mylan-kezelés előtt vagy közben, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Ha depresszió vagy szorongás áll fenn Önnél, vagy ha a Fingolimod Mylan-kezelés során depresszió vagy szorongás alakul ki, tájékoztassa kezelőorvosát. Lehetséges, hogy szorosabb megfigyelésre lesz szükség.

Egyéb gyógyszerek és a Fingolimod Mylan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- **Az immunrendszer működését gátló vagy azt megváltoztató gyógyszerek**, köztük a **szklerózis multiplex kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek**, mint például a bétainterferon, a glatiramer-acetát, a natalizumab, a mitoxantron, a teriflunomid, a dimetil-fumarát vagy az alemtuzumab. Tilos a Fingolimod Mylan ilyen gyógyszerekkel együtt alkalmaznia, mert az fokozhatja az immunrendszerre gyakorolt hatásokat (lásd még „Ne szedje a Fingolimod Mylant”).
- **Kortikoszteroidok**, az immunrendszerre gyakorolt esetleges további hatások miatt.
- **Védőoltások**. Ha védőoltásra van szüksége, először forduljon tanácsért kezelőorvosához. A Fingolimod Mylan-kezelés ideje alatt és utána még 2 hónapig nem kaphat bizonyos fajta védőoltásokat (élő, gyengített kórokozókat tartalmazókat), mivel azok olyan fertőzést tudnak kiváltani, ami ellen védeniük kellene. Más védőoltások meg lehet, hogy nem hatnak a szokott módon, ha ez alatt az időszak alatt adják be azokat.
- **A szívverést lassító gyógyszerek** (például a bétablokkolók, mint az atenolol). A Fingolimod Mylan ilyen gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása a kezelés elkezdését követő első napokban fokozhatja a szívverésre gyakorolt hatásokat.
- **Szívritmuszavarra adott gyógyszerek**, például kinidin, dizopiramid, amiodaron vagy szotalol. Nem szedheti a Fingolimod Mylant, ha ilyen gyógyszereket szed, mert fokozhatja azoknak a szívritmuszavarra gyakorolt hatásait (lásd még a „Ne szedje a Fingolimod Mylant” c. részt).
- **Egyéb gyógyszerek:**
 - proteázgátlók, fertőzés elleni szerek, mint a ketokonazol, az azoltípusú gombaellenes szerek, a klaritromicin vagy a telitromicin,
 - karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, fenitoin, efavirenz vagy közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (a Fingolimod Mylan csökkent hatásosságának lehetséges kockázata).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Ne alkalmazza a Fingolimod Mylant terhesség során, ha teherbe kíván esni, illetve ha Ön fogamzóképes nő, és nem használ hatékony fogamzásgátlást. Ha a gyógyszert terhesség során alkalmazza, fennáll a születendő gyermekre gyakorolt ártalom kockázata. A terhesség során fingolimod hatásának kitett gyermekek esetében körülbelül 2-szer akkora volt a veleszületett fejlődési rendellenességek aránya, mint az általános populációban (akiknél a veleszületett fejlődési rendellenességek aránya 2-3% körüli). Leggyakrabban a szívet, a vesét, valamint a csontozatot és az izomrendszert érintő rendellenességekről számoltak be.

Ezért ha Ön fogamzóképes nő:

- mielőtt elkezdi a Fingolimod Mylan-kezelést, kezelőorvosa tájékoztatni fogja a születendő gyermekre gyakorolt kockázatról, és arra kéri, hogy végezzen terhességi tesztet, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön nem terhes, valamint
- amíg a gyógyszert szedi, és a szedés befejezését követő két hónapban hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a terhesség elkerülése céljából. Beszéljen kezelőorvosával a megbízható fogamzásgátló módszerekről.

Kezelőorvosa átad Önnek egy kártyát, amely elmagyarázza, miért nem szabad teherbe esnie a Fingolimod Mylan szedése során.

Ha a Fingolimod Mylan szedésének ideje alatt teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának!

Kezelőorvosa a kezelés abbahagyása mellett fog dönteni (lásd a „Ha idő előtt abbahagyja a

Fingolimod Mylan szedését” című részt a 3. pontban és a „Lehetséges mellékhatások” című részt a 4. pontban). Célzott, rendszeres ellenőrző vizsgálatokat fognak végezni a születést megelőzően.

Szoptatás

A Fingolimod Mylan szedésének ideje alatt nem szoptathat! Az bejuthat az anyatejbe, és a gyermek esetén fennáll a súlyos mellékhatások kockázata.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy a betegsége lehetővé teszi-e, hogy biztonságosan vezessen gépjárművet, beleértve a kerékpárt is vagy kezeljen gépeket. A Fingolimod Mylan várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Azonban a kezelés elkezdésekor a gyógyszer első adagjának a bevitelét követően 6 órán keresztül ott kell maradnia az orvosi rendelőben vagy a kórházban. A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességei ez alatt az idő alatt és esetleg utána is romolhatnak.

3. Hogyan kell szedni a Fingolimod Mylant?

A Fingolimod Mylan-kezelést a szklerózis multiplex kezelésében jártas orvos fogja felügyelni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény ajánlott adagja:

Felnőttek

Az adag naponta egy 0,5 mg-os kapszula.

Gyermekek és serdülők (10 éves vagy annál idősebb):

Az adag a testsúlytól függ:

- *Legfeljebb 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők:* naponta egy 0,25 mg-os kapszula.
- *40 kg feletti testtömegű gyermekek és serdülők:* naponta egy 0,5 mg-os kapszula.

Azokat a gyerekeket és serdülőket, akik a kezelést naponta egy 0,25 mg-os kapszulával kezdik, majd azt követően a stabil testsúlyuk 40 kg fölé nő, a kezelőorvosuk át fogja állítani naponta egy 0,5 mg-os kapszulára. Ebben az esetben az első adag alkalmazásánál szükséges megfigyelési időszakot meg kell ismételni.

A Fingolimod Mylan csak 0,5 mg-os kemény kapszulaként elérhető, amely nem alkalmas legfeljebb 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők számára.

Egyéb, fingolimidot tartalmazó gyógyszerek elérhetők 0,25 mg-os erősségben.

Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ne lépje túl a javasolt adagot!

A Fingolimod Mylan szájon át alkalmazandó.

A Fingolimod Mylant naponta egyszer, egy pohár vízzel vegye be. A kapszulákat mindig egészben kell lenyelni, nem szabad kinyitni. A gyógyszer bevehető étellel vagy anélkül is.

Ha minden nap ugyanabban az időpontban veszi be a Fingolimod Mylant, az segít, hogy időben bevegye gyógyszerét.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a gyógyszert, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Fingolimod Mylant vett be

Ha az előírtnál több Fingolimod Mylant vett be, azonnal szóljon kezelőorvosának!

Ha elfelejtette bevenni a Fingolimod Mylant

Ha Ön kevesebb mint egy hónapig szedte ezt a gyógyszert, és egész nap elfelejt bevenni egy adagot, akkor a következő adag bevétele előtt hívja fel kezelőorvosát. Lehet, hogy kezelőorvosa úgy dönt, hogy a következő adag bevétele időpontjában megfigyelés alatt akarja tartani Önt.

Ha Ön legalább egy hónapig szedett Fingolimod Mylant, és több mint 2 hétig elfelejtette alkalmazni a kezelést, akkor a következő adag bevétele előtt hívja fel kezelőorvosát. Lehet, hogy kezelőorvosa úgy dönt, hogy a következő adag bevétele időpontjában megfigyelés alatt akarja tartani Önt. Azonban ha Ön legfeljebb 2 hétig felejtette el alkalmazni a kezelést, akkor beveheti a következő adagot a tervezett szerint.

Soha ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Fingolimod Mylan szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, és ne módosítsa az adagját anélkül, hogy előbb megbeszélne azt a kezelőorvosával.

A Fingolimod Mylan szedésének befejezését követően még 2 hónappal is a szervezetében marad. Fehérvérszáma (a limfocitaszám) ez alatt az idő alatt is alacsony maradhat, és az ebben a betegtájékoztatóban leírt mellékhatások is kialakulhatnak még. A gyógyszer szedésének leállítása után lehet, hogy a szklerózis multiplex egy új kezelésének elkezdése előtt 6-8 hetet várnia kell.

Ha több mint 2 héttel a Fingolimod Mylan abbahagyása után újra el kell kezdenie annak szedését, akkor a kezelés első elkezdésekor a szívverésszáma gyakorolt, normálisan előforduló hatás újra jelentkezhet, és a kezelés ismételt elkezdésekor meg kell majd figyelni Önt az orvosi rendelőben vagy a kórházban. Ha több mint két hétre abbahagyta a gyógyszer szedését, ne kezdje újra anélkül, hogy tanácsot kérne kezelőorvosától.

Kezelőorvosa dönti el, hogy a Fingolimod Mylan leállítása után kell-e, és milyen módon kell állapotát megfigyelni. Haladéktalanul mondja el kezelőorvosának, ha úgy érzi, hogy szklerózis multiplex betegsége rosszabbodik, miután abbahagyta a kezelést. Ez súlyos is lehet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek vagy súlyossá válhatnak:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Köpetürítéssel járó köhögés, kellemetlen mellkasi érzés, láz (tüdőbetegség tünetei).
- Herpesz vírus okozta fertőzés (övsömör vagy herpesz zoster), olyan tünetekkel, mint a száj vagy a nemi szervek körül jelentkező hólyagos bőrkiütés, égő érzés, bőrvizketés vagy bőrfájdalom, jellemzően a felsőtesten és az arcon. További tünetek lehetnek még a fertőzés korai szakában a láz és a gyengeség, amit zsibbadás, viszketés vagy súlyos fájdalommal kísért vörös foltok megjelenése követ.
- Lassú szívverés (bradikardia), szívritmuszavar.
- Egy bazálsejtes karcinómának nevezett bőrráktípus, ami gyakran gyöngyházfényű csomóként jelenik meg, bár más formákban is jelentkezhet.

- A depresszió és a szorongás szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél ismerten nagyobb gyakorisággal fordul elő, és a fingolimod-kezelésben részesülő gyermekgyógyászati betegeknél szintén beszámoltak ezek előfordulásáról.
- Fogyas.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Tüdőgyulladás, olyan tünetekkel, mint a láz, köhögés, nehézlégzés.
- Makulaödéma (a retinának a szemfenéken lévő, az éles látás területén kialakuló vízenyője), olyan tünetekkel, mint a látótér középső részének elhomályosodása vagy sötét foltok látása, homályos látás, probléma a színek vagy a finom részletek érzékelésével.
- A vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzések vagy véraláfutások kockázatát.
- Rosszindulatú melanóma (egy olyan típusú bőrrák, ami rendszerint egy szokatlan anyajegyből alakul ki). A melanóma lehetséges tünetei közé tartoznak az olyan anyajegyek, amelyeknek idővel megváltozhat a mérete, formája, a bőrből való kiemelkedése vagy a színe, valamint az új anyajegyek megjelenése. Az anyajegyek viszkethetnek, vérezhetnek vagy kifehélyesedhetnek.
- Görcsrohamok (gyermekeknél és serdülőknél gyakoribbak, mint felnőtteknél).

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Egy poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómának (PRES) nevezett állapot. A tünetek közé tartozhat a hirtelen kialakuló fejfájás, zavartság, görcsrohamok és/vagy a látászavarok.
- Limfóma (egy, a nyirokrendszeret érintő rákos daganat).
- Laphámsejtes karcinóma: a bőrrák egyik fajtája, ami tömött, vörös csomóként, pörkkel fedett fekélyként vagy egy meglévő hegben lévő, új fekélyként jelentkezhet.

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Elektrokardiogrameltérés (T-hullám inverzió).
- Humán herpeszvírus-8 fertőzéssel összefüggő daganat (Kaposi-szarkóma).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Allergiás reakciók, beleértve a bőrküttést vagy viszkető csalánkiütést, az ajkak, a nyelv vagy az arc feldagadása okozta tüneteket, amelyek nagyobb valószínűséggel jelentkeznek a Fingolimod Mylan-kezelés elkezdésének napján.
- Májbetegség (beleértve a májelégtelenséget) jelei, például a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság), hányinger vagy hányás, fájdalom a has felső részén a jobb oldalon, sötét (barna színű) vizelet, a szokásostól elmaradó éhségérzet, fáradtság, valamint rendellenes májfunkciós vizsgálati eredmények. Nagyon kis számú esetben a májelégtelenség májátültetést is szükségessé tehet.
- Egy ritka agyi fertőzés, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) kockázata. A PML tünetei a szklerózis multiplex súlyosbodásához hasonlíthatnak. A tünetek úgy is kialakulhatnak, hogy Ön nem is veszi észre azokat, mint például a hangulat vagy a viselkedés megváltozása, a memória zavara, beszéd és kommunikációs zavarok, amelyeket lehet, hogy a PML kizárása érdekében kezelőorvosának tovább kell vizsgálnia. Ezért, ha úgy gondolja, hogy a szklerózis multiplexe rosszabbodik, vagy ha Ön vagy azok, akik közel állnak Önhöz, bármilyen új vagy szokatlan tünetet észlelnek, nagyon fontos, hogy amilyen hamar csak lehet, beszéljen kezelőorvosával.
- A Fingolimod Mylan-kezelés leállítása után jelentkező gyulladásos rendellenesség (az úgynevezett immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma vagy IRIS).
- Kriptokokkusz (cryptococcus) fertőzések (egy gombák okozta fertőzés), beleértve a kriptokokkusz okozta agyhártyagyulladást is, melynek tünetei a nyak merevsége, fényérzékenység, hányinger és/vagy zavartság által kísért fejfájás.
- A bőrrák egyik fajtája (Merkel-sejtes karcinóma). A Merkel-sejtes karcinóma lehetséges tünetei közé tartozik a hússzínű vagy kékesvörös, fájdalommentes csomó, gyakran az arcon, a fejen vagy a nyakon. A Merkel-sejtes karcinóma jelentkezhet tömött, fájdalommentes csomóként is. A hosszan tartó napozás és a gyenge immunrendszer hatással lehet a Merkel-sejtes karcinóma kialakulásának kockázatára.

- A Fingolimod Mylan-kezelés leállítását követően a szklerózis multiplex tünetei kiújulhatnak, és rosszabbodhatnak a kezelés előtti vagy alatti állapothoz képest.
- A vérszegénység (csökkent vörösvértestszám) autoimmun formája, amelyben elpusztulnak a vörösvértestek (autoimmun hemolitikus anémia).

Ha ezek bármelyikét észleli, **azonnal szóljon kezelőorvosának!**

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhetnek):

- influenza vírus okozta fertőzés, olyan tünetekkel, mint a fáradtság, hidegrázás, torokfájás, ízületi vagy izomfájdalom, láz,
- feszülő érzés vagy fájdalom az arc és a homlok területén (melléküreg-gyulladás),
- fejfájás,
- hasmenés,
- hátfájás,
- magas májenzimszint értékeket mutató vérvizsgálat,
- köhögés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- ótvar, bőrt érintő, gombás fertőzés (tinea versicolor),
- szédülés,
- erős fejfájás, ami gyakran hányingerrel, hányással és fényérzékenységgel jár (migrén),
- a fehérvérsejtek (nyiroksejtek és leukociták) alacsony száma,
- gyengeség,
- viszkető, vörös, égő bőrkiütés (ekcéma),
- bőrviszketés,
- emelkedett vérzsír (triglicerid)-szintek,
- hajhullás,
- légszomj,
- depresszió,
- homályos látás (lásd még a makulaödémáról szóló részt az „Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek vagy súlyossá válhatnak” cím alatt),
- magas vérnyomás (a Fingolimod Mylan a vérnyomás enyhe emelkedését idézheti elő),
- izomfájdalom,
- ízületi gyulladás.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonyos fehérvérsejtek (neutrofilek) alacsony száma,
- nyomott hangulat,
- hányinger.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a nyirokrendszer rákos betegsége (limfóma).

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság):

- perifériás ödéma.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának!**

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fingolimod Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

- A dobozon és a buboréksomagoláson/palackon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült, vagy a megbontás jeleit észleli.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Fingolimod Mylan?

- A készítmény hatóanyaga a fingolimod. Minden kapszula 0,5 mg fingolimidot tartalmaz (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők:
 - A kapszula tartalma: kalcium hidrogénfoszfát dihidrát, glicin, szilícium-dioxid és magnézium-sztearát.
 - Kapszula héj: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) és vörös vasoxid (E172).
 - Jelölőfesték: sellak (E904), propilén-glikol (E1520), fekete vas-oxid (E172) és kálium-hidroxid.

Milyen a Fingolimod Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Egy kemény kapszula (kapszula), felső része barnás-narancssárga, alsó része fehér, opálos, a felső és alsó részen is „MYLAN” és „+FD 0,5” felirat van fekete tintával.

A Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kapszulák kiszerelései:

28, 30, 84 vagy 98 kemény kapszulát tartalmazó buboréksomagolás

3 dobozt, egyenként 28 kemény kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

28 vagy 84 kemény kapszulát tartalmazó naptári csomagolás

7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 vagy 98 x 1 kemény kapszulát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás

90 vagy 100 kemény kapszulát tartalmazó palackos csomagolás

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó(k)

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Magyarország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Írország

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.